Katholieke Universiteit Leuven
Faculteit Der Geneeskunde
Dienst Jeugdgezondheidszorg
Interuniversitaire opleiding GGS Jeugdgezondheidszorg

Profylaxe van beta-hemolytische streptokokken van groep A in het kader van de jeugdgezondheidszorg

Voorbereiding van een protocol voor de Centra Voor Leerlingenbegeleiding

Promotor:
Prof. Dr. K. Hoppenbrouwers
Co-promotor:
Dr. K. De Schrijver

Verhandeling voorgedragen tot het behalen van de graad van Gediplomeerde in de Gespecialiseerde Studies (GGS) in de Jeugdgezondheidszorg door

Dr. Eva De Wasch

Juni 2001

Aan Heleen en Emma

Woordje van dank

Aan Prof. Dr. K. Hoppenbrouwers, mijn promotor,
die wetenschappelijk én taalkundig dit eindwerk ter harte nam.
Uw geloof in het belang en de noodzaak van wetenschappelijk onderzoek in de Jeugdgezondheidszorg was de stimulerende kracht achter dit eindwerk.
Mijn enthousiasme voor de Jeugdgezondheidszorg heb ik voor een groot deel aan u te danken.

Aan Dr. K. De Schrijver, mijn copromotor,
voor het zetten van de puntjes op de 'i'.

Aan Kristof, mijn echtgenoot,
jij was, en bent, mijn eeuwige steun en toeverlaat.
Dank je voor het kritisch nalezen van de teksten en voor de extra-energie die je noodgedwongen in het huishouden en in de kinderen moest steken.

Aan Frieda, mémé en oma,
voor het opvangen van onze twee kleine spruiten...

Aan opa,
Om me te helpen bij de lay-out van dit eindwerk.

Aan mijn ouders,
omdat jullie voor mij de mooie studies geneeskunde mogelijk gemaakt hebben.

Heleen en Emma,
sorry voor de vele uren gedwongen afzondering. Dit halen we vast en zeker in.
Jullie hebben, zelf niets vermoedend, jullie mama en papa een heel nieuwe kijk op het leven gegeven. Aan jullie is dit eindwerk dan ook opgedragen, met intense dankbaarheid.

Afkortingen

AG:	Acute glomerulonefritis
AR:	Acuut reuma
ARDS:	'Adult Respiratory Distress Syndrome'
CLB:	Centrum Voor Leerlingenbegeleiding
CRP:	C-reactief proteïne
DIC:	Gedissemineerde intravasculaire coagulatie
Dnase:	Desoxyribonuclease
ECG:	Elektrocardiogram
FAFLP:	'Fluorescent amplified-fragment lenght polymorphism analysis'
GAS:	Groep A streptokokken
GBS:	Groep B streptokokken
I.M.:	Intramusculair
I.V.:	Intraveneus
NF:	Necrotiserende fasciitis
PSRA:	Post-streptokokken reactieve artritis
PTSAg:	Pyrogeen toxine superantigen
SD:	Standaarddeviatie
SEB:	Stafylokokken endotoxine B
SEC:	Stafylokokken endotoxine C
SfbI:	Streptokokken fibrinogeen bindingsproteïne I
Sic:	'Streptococcal inhibitor of complement'
SLO:	Streptolysine O
SLS:	Streptolysine S
SMEZ:	Streptokokken mitogeen exotoxine Z
Spa:	'Streptococcal protective antigen'
SPE:	Streptokokken pyrogeen exotoxine
STSS:	Streptokokken Toxisch Shock Syndroom
TCR:	T-cel receptor
VWVJ:	Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg
WIV:	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
WVVH:	Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen

Inhoudstafel

Inleiding

Deel I: Literatuurstudie

I. Infecties door beta-hemolytische streptokokken van groep A

1. Historiek

2. Ethiologie
   2.1 Groep A β-hemolytische streptokokken (streptococcus pyogenes)
   2.2 Proteïne-antigenen M, T en R (Lancefield)
   2.3 Extracellulaire produkten

3. Pathogenese
   3.1 Reservoir
   3.2 Besmettingsweg
   3.3 Pathogenese
   3.4 Pathogenese acuut reuma en acute glomerulonefritis
   3.5 Risicofactoren in de pathogenese van streptokokkenziekten
      Factoren eigen aan de bacterie zelf
      Factoren van transmissie
      Factoren eigen aan de gastheer
   3.6 Besmettelijke periode
   3.7 Incubatietijd

4. Symptomen
   4.1 Respiratoir
      Faryngitis/tonsillitis
      Roodvonk
   4.2 Huid
      Impetigo
      Pyoderma
      Erysipelas
      Streptokokkencellulitis
      Necrotiserende fasciitis
      Myositis
   4.3 Genitaal/anaal
   4.4 Streptokokken Toxisch Shock Syndroom
   4.5 Laattijdige complicaties
      Acuut reuma
      Acute glomerulonefritis

5. Epidemiologie
   5.1 In de wereld
      Incidentie
      Mortaliteit
      Sporadische gevallen-clusters-outbreaks
      Serotypering
      Antibiotica-resistentie

5.2 In onze streken
Incidentie
Serotypering
Antibiotica-resistentie

6. Diagnose
6.1 Klinisch onderzoek
6.2 Snelle streptest
6.3 Kultuur
6.4 Bloedname
6.5 Andere gespecialiseerde diagnostische tests

7. Behandeling
7.1 Zin en onzin van antibiotica-gebruik
7.2 Streptokokkenfaryngitis
Antibiotica
Lokale middelen
Pijnstilling
7.3 Herhaling van de infectie
7.4 Chronisch keeldragerschap
7.5 Roodvonk
7.6 Acuut reuma
7.7 Impetigo/pyoderma
7.8 Invasieve infecties

8. Preventie
8.1 Primaire preventie
Algemene preventieve maatregelen
Immunisatie
1. Vaccins gebaseerd op type-specifieke N-terminale regio's van M-proteinen
Mucosale immuniteit: sIgA
Vaccins gebaseerd op de C-repeat regio van het M-proteïne
2. Vaccins op basis van virulentiefactoren eigen aan alle GAS-serotypes
Het C5a-peptidase
Het 'Streptococcal protective antigen'
Het carbohydraat
Fibronectine bindingsproteïnen
Het streptokokken pyrogeen exotoxine A
Het cysteïne protease
Het streptokokken pyrogeen exotoxine C
Kruisreactie tussen groep A en groep B Streptokokken
Conclusie
8.2 Secundaire preventie
Secundaire profylaxe van acuut reuma
Preventie van post-streptokokken reactieve artritis
Profylaxe van bacteriële endocarditis

II. Aanbevelingen voor GAS-infecties in gemeenschappen

1. Internationale aanbevelingen:
   1.1 American Academy of Pediatrics, Red Book
   1.2 American Public Health Association
   1.3 Centers for Disease Control and Prevention
   1.4 Kind en Gezin
   1.5 Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding (Nederland)
   1.6 Public Health Laboratory Service

2. Vlaamse wetgeving

Deel II: Eigen onderzoek

I. Enquête naar de gangbare procedures in de CLB's

1. De enquête

2. De resultaten

3. Bespreking

II. Maatregelen naar aanleiding van een concrete casus: voorstel voor een protocol voor de Centra Voor Leerlingenbegeleiding

Samenvatting en besluit

Nawoord

Literatuurlijst

Bijlagen

Foto's

Inleiding

Casus 1: *Heleen is 7 jaar en zit nu in het tweede leerjaar. Dinsdagavond had ze reeds geklaagd van keelpijn, maar omdat ze toen geen koorts had en nog goed at en speelde heeft haar mama haar enkel een pijnstiller gegeven. Op donderdagavond komt Heleen thuis. Haar gezichtje ziet helemaal rood, behalve rond haar mondje. Ze heeft koorts (38,2°C). Wanneer haar mama haar een bad wil geven ziet ze een rode huiduitslag in Heleens nek en op haar borst, en vooral in haar okselholten en liesplooien. De huiduitslag voelt ruw aan.*
De huisarts wordt gebeld. Deze vindt bij klinisch onderzoek een ziek meisje met een gegeneraliseerde flush in het gelaat en een circumorale bleekheid. Het exantheem op de borst en in de nek is kleinvlekkig en voelt aan als schuurpapier. Inspectie van de mondholte en de keel toont een enantheem van het week verhemelte en een tong met hypertrofische papillen die bedekt is met een wit beslag ('frambozentong'). De diagnose 'roodvonk' wordt gesteld.

Casus 2: *Emma is een kleuter uit de derde kleuterklas. Enkele dagen geleden had ze haar vingertje gekwetst tussen de deur. Nu zitten er t.h.v. de wonde blaasjes gevuld met vocht en dikke gele korsten. De huisarts stelt de diagnose 'impetigo'.*

Casus 3: *In het eerste leerjaar zijn op maandagmorgen 3 kinderen afwezig. Na navraag bij de ouders blijkt dat ze alledrie antibiotica moeten nemen van de huisarts o.w.v. een 'keelontsteking'.*

Casus 4: *Laure is normaal gezien een gezond meisje van 4 jaar oud. Ze was reeds enkele dagen thuis van school o.w.v. een varicella-infectie, wanneer de school verwittigd wordt dat Laure met spoed opgenomen werd in het ziekenhuis o.w.v. zwelling, pijn, warmte en roodheid t.h.v. haar rechter bovenarm en -schouder. Daar wordt na een heelkundige exploratie de diagnose 'necrotiserende fasciitis' gesteld. Laure zal nog een hele tijd afwezig zijn op school…*

Groep A streptokokken-infecties (GAS-infecties) behoren tot de meest frequente infecties bij kinderen. Ze zijn meestal van korte duur en hebben vooral een mild verloop. Soms verloopt de infectie echter fulminant en levensbedreigend. Daarnaast kunnen laattijdig ernstige complicaties, zoals acuut reuma en acute glomerulonefritis, optreden.

Het Ministerieel Besluit betreffende de opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding (17 maart 2000) preciseert in een bijlage de procedure die moet gevolgd worden bij melding van bepaalde besmettelijke aandoeningen. Deze richtlijnen, die een herwerkte versie zijn van de richtlijnen die in het verleden van toepassing waren in het Medisch Schooltoezicht, zijn echter heel bondig geformuleerd en blijven soms zeer vaag. De vraag naar een duidelijke geüniformiseerde aanpak, gebaseerd op de meest recente gegevens, is groot. Daarom wil de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg in overleg met de Administratie Gezondheidszorg (waaronder de Gezondheidsinspectie) een ontwerp voor protocol voorbereiden, waarin de verantwoordelijkheden van de verschillende betrokken instanties duidelijk vastgelegd worden. Dit ontwerp kan dan na ruim overleg met CLB-medewerkers en de Administratie Gezondheidszorg als basis dienen voor het definitieve protocol.

Hoewel de nood aan *global*e richtlijnen m.b.t. profylaxe en behandeling van GAS-infecties groot is dient men toch soepel te kunnen inspelen op individuele situaties. In de praktijk moet men bij deze besmettelijke aandoeningen op school vaak afwijken van het vooropgestelde stramien en handelen naargelang de noden van het specifiek probleem (bv. als de melding van een meningo-kokkensepsis veel te laat gebeurde). Samenwerking en overleg blijven daarom dé belangrijkste troeven. Het is dan ook onontbeerlijk dat het profylaxebeleid een plaats krijgt in het 'contract' tussen het CLB en de school.

Aan de hand van een literatuuronderzoek wordt geprobeerd inzicht te krijgen in het ziektebeeld, de epidemiologie, de preventie en behandeling van GAS-infecties. In een tweede luik wordt gezocht naar internationale aanbevelingen betreffende de profylaxe van GAS-infecties in een collectieve setting .

Om een breed overzicht te krijgen van wat er in het verleden in het Medisch Schooltoezicht of recent in de Centra voor Leerlingenbegeleiding ontwikkeld werd, en er op dit ogenblik gebruikt wordt, werd middels een brief gepeild bij alle Vlaamse CLB's naar de gangbare protocollen en procedures (richtlijnen en modelbrieven) bij de aanpak van besmettelijke infectieziekten.

Een voorstel van protocol over de profylaxe van beta-hemolytische streptokokken van groep A werd opgemaakt, rekening houdend met de meest recente literatuur en de concrete werksituatie in de CLB's.

Hopelijk zal dit werk bijdragen tot een grotere uniformiteit van procedures m.b.t. de profylaxe van besmettelijke aandoeningen over heel Vlaanderen. Dergelijke welomschreven en wetenschappelijk goed onderbouwde richtlijnen kunnen ook leiden tot grotere rechtszekerheid bij hulpverleners.

Deel I: Literatuurstudie

I. Infecties door β-hemolytische streptokokken van groep A

1. Historiek

Reeds in de *Epidemicus*, die toegeschreven wordt aan Hippocrates (5e eeuw v.Chr.), werden ziektebeelden sterk gelijkend aan roodvonk en erysipelas beschreven. Volgens Malfatti was de Plaag van Athene (430-426 v.Chr.), die het einde betekende van de Griekse Gouden Tijd, een epidemie van scarlatina. Nog anderen beweerden dat Avicenna en Arabische fysici uit de 10e eeuw het hadden over scarlatina wanneer zij de termen *'rubeola'* en *'alhamica'* gebruikten. Uit 1553 dateert het zeer gedetailleerde geschrift *'Rossalia'* van Ingrassia waarin op klinische grond duidelijk het onderscheid gemaakt wordt tussen roodvonk en de mazelen. In 1676 werd door Sydenham voor het eerst de term *'febris scarlatina'* gebruikt (1, 2).

In 1700 werd door Johnstone een classificatie voorgesteld voor scarlatina. Hij beschreef 3 variëteiten: ongecompliceerde scarlatina, scarlatina met faryngitis ('scarlatina anginosa'), en scarlatina geassocieerd aan een "gangreneuze" inflammatie van de keel ('scarlatina maligna'). Deze classificatie werd gedurende de volgende 100 jaar gebruikt (2).
In de 19e eeuw dienden allerlei nieuwe classificaties zich aan (Wood (1858); Osler (1895); Rotch (1896)). In 1925 combineerde Waever al deze definities en kwam uiteindelijk tot 4 verschillende groepen: milde scarlatina, gemiddelde scarlatina (beiden behorend tot de 'benigne scarlatina'), toxische scarlatina en septische scarlatina (de vroegere 'maligne scarlatina') (3).

In de 18e eeuw werd scarlatina reeds goed gedocumenteerd in Europa. Rond 1740, 1780 en 1800 deden er zich in Europa fatale epidemieën voor waarvan ernst en omvang gelijk waren aan deze van pest en cholera (1, 2). Waarschijnlijk arriveerde scarlatina in Noord-Amerika in 1735, in Zuid-Amerika in 1796-1829 en in Australië in 1874 (2).
Vermits difterie echter pas in 1826 als een afzonderlijke entiteit beschreven werd, moeten alle cijfergegevens omtrent prevalentie, mortaliteit en morbiditeit bij klinisch gediagnosticeerde scarlatina van voor die datum dus in vraag gesteld worden (2).
De cijfergegevens omtrent het voorkomen van streptokokken-A-infecties zijn daarenboven gebiasd door het wel of niet herkennen en vermelden van andere streptokokken-ziekten. Necrotiserende fasciitis of myositis en andere fatale streptokokkenziekten werden oorspronkelijk niet geassocieerd met scarlatina. Pas op het einde van de 19e eeuw legde men de link tussen acute glomerulonefritis en roodvonk (4).
Een vergelijking van de fatale streptokokkenziekten over verschillende eeuwen is daarenboven moeilijk omdat de beschreven ziektenbeelden toen sterk verschilden met diegene die nu voorkomen. Waar men in de 19e eeuw bv. vooral melding maakte van nefritis, pericarditis, endocarditis, pneumonie, mastoïditis en puerperal sepsis, komen nu vooral het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (voor het eerst beschreven in 1987), bacteriëmie, gedissemineerde intravasculaire coagulatie en sepsis voor (2).
Daarbij komt nog dat de Europese en Amerikaanse referentiepopulaties in het midden van de 19e eeuw sterk veranderd zijn door de grote rurale en stedelijke populatieshifts (2).

Ondanks deze belangrijke opmerkingen kunnen we geloven dat er zeker drie epidemiologische fasen geweest zijn voor scarlatina: Van in de oude tijd tot het einde van de 18e eeuw was scarlatina, en dus waarschijnlijk ook de streptokokkeninfecties in het algemeen, eerder goedaardig en endemisch. In een tweede fase (+/- 1825-1885) deden er zich in de geïndustrialiseerde Westerse wereld cyclische, vaak fatale epidemiëen voor in de steden en sporadisch ernstige en

benigne epidemiëen op het platteland. In een derde fase (1885-nu) doen zich mildere, zeldzaam fatale gevallen van scarlatina voor (2).

Gedurende de laatste jaren heeft het vroegtijdig herkennen en behandelen met antibiotica, zowel therapeutisch als profylactisch, deze dreiging voor scarlatina nog gereduceerd.

2. Etiologie

2.1 Groep A β-hemolytische streptokokken (Streptococcus pyogenes)

Streptokokken zijn facultatief anaërobe, gram-positieve organismen. Ze zijn ovoïd of sferisch, maximum 0,2 μm diameter groot, en groeien in ketens (zie foto 1) (5).

Een eerste classificatie van streptokokken gebeurde op basis van hun *hemolytische kwaliteiten*. Beta-hemolyse is het resultaat van een volledige lysis van rode bloedcellen, waardoor de kolonie op de bloedplaat omgeven is door een helder hof. Bij alfa-hemolyse daarentegen is de kolonie omgeven door een groene hof, t.g.v. incomplete hemolyse en de omzetting van hemoglobine in bilirubine. De meerderheid van de groep A-streptokokken zijn beta-hemolytisch, vandaar de naam *'beta-hemolytische streptokokken'* (5).

In het begin van de jaren '30 maakte Lancefield een serologische indeling van streptokokken op basis van hun *polyssaccharide-kapselantigenen* (polysaccharide kapselgroepen A-T). Het carbohydraat van *groep A streptokokken* bestaat uit een polymeer van *L*-rhamnose en *N*-acethyl-D-glucosamine in een 2/1 verhouding (4, 5).
Groep A streptokokken kregen de soortnaam *Streptococcus pyogenes,* o.w.v. hun rol in het veroorzaken van pyogene infecties (zie infra) (5).

2.2 Proteïne-antigenen M, T en R (Lancefield)

Het was diezelfde Lancefield die voor het eerst de groep A streptokokken onderverdeelde in 3 subserotypen, op basis van 3 proteïne-antigenen M, T en R (5).

Het *M-proteïne*, waarvan nu reeds meer dan 100 verschillende vormen geïdentificeerd werden, is het grootste oppervlakteproteïne van groep A streptokokken, en vormt de belangrijkste component van de microvilli op het celoppervlak van de streptokok (zie foto 1) (2, 5, 6).
De structuur van het M-proteïne is die van een opgerolde helix, met een hypervariabel NH_2-uiteinde aan de buitenkant van het organisme en een intracytoplasmatisch constant COOH-uiteinde (7). De fenotypische heterogeniciteit van het M-proteïne is een weerspiegeling van een wisselend patroon van verschillende zogenaamde '*emm*-genen' (genen in het bacteriële DNA die coderen voor onderdelen van het M-proteïne) (4, 8).
M-proteïnen zorgen voor de adhesie van het organisme aan het mucosaal epitheel, en verder ook voor de resistentie aan fagocytose (waardoor ze een belangrijke determinant zijn van de virulentie van de kiem (cfr. infra)) (4, 5). Door hun antigeniciteit zijn M-proteïnen belangrijk bij het opwekken van een immuunrespons bij de gastheer (ev. kruisreactie mogelijk tegen hart, huid, synovium en hersenen), en bezitten ze het immunologisch potentieel voor de ontwikkeling van een vaccin (9).

T-antigenen zijn vooral nuttig op epidemiologische grond. O.w.v. hun grote stabiliteit kunnen ketens die gesplitst werden, waarbij hun virulentiefactoren verloren gegaan zijn, via de T-antigenenbepaling toch nog geïdentificeerd worden. Vandaar dat bij epidemiologische studies

steeds gebruik gemaakt wordt van de T-typering. Sommige T-types zijn verbonden aan één bepaald M-type, andere T-types kunnen voorkomen bij verschillende M-types (5).

R-antigenen worden slechts uitzonderlijk bepaald bij ongewone serotypes, als aanvulling op de M- en T-typering (5).

2.3 Extracellulaire producten

De β-hemolytische streptokokken van groep A produceren verschillende extracellulaire producten:

- De ***pyrogene exotoxinen (erythrogene toxinen)***, geproduceerd door groep-A streptokokken, kan men serologisch onderverdelen in 9 verschillende types: A, B (cysteïne protease), C, F (Desoxyribonuclease), G, H, J, het streptokokken superantigen en het streptokokken mitogeen exotoxine Z (SMEZ) (4, 10, 11, 12). Uitgezonderd het streptokokken pyrogeen exotoxine B (SPE B) en het SPE F, hebben alle andere SPE's dezelfde drie-dimensionele structuur (4).

  Het SPE A zou samen met SPE C verantwoordelijk zijn voor de rash, de koorts en de ernstige klinische manifestaties bij scarlatina en voor de ontwikkeling van het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (STSS) en andere invasieve streptokokkenziekten (5, 13, 14). De noodzaak tot kolonisatie door een bacteriofaag voor de productie van erythrogene toxines door de streptokok kan de verklaring zijn van de opvallende variatie in capaciteit bij *SpeA*+ streptokokken om roodvonk en/of STSS te veroorzaken.
  Het SPE B is een precursor voor het *cysteïne-protease*. Dit protease splitst extracellulaire matrixproteïnen en het humane interleukine-1β, waardoor het een belangrijke rol speelt in de weefselinvasie en bij het opwekken van de intense inflammatoire respons (4, 12).

- Beta-hemolyse is het gevolg van de productie van ***streptolysine O*** (SLO) en/of ***streptolysine S*** (SLS) door de streptokok.
  SLO wordt geproduceerd door de meeste groep A-streptokokken. Het dankt haar naam aan haar grote gevoeligheid aan zuurstof, waardoor het reversiebel geïnactiveerd wordt. Het SLO wordt geïnhibeerd door cholesterol en door serumlipoproteïnen. Het is potentieel cardiotoxisch en bezit een hoge graad van antigeniciteit.
  SLS is een zuurstofstabiel cellulair toxine dat gebonden is aan de oppervlakte van de streptokok. Het wordt geïnhibeerd door fosfolipiden. Zoals andere cellulaire toxinen lijkt het SLS de lymfocytenproliferatie te stimuleren en zijn toxiciteit suggereert superantigen-like eigenschappen (cfr. infra) (5).

- Een ander extracellulair product van GAS is het ***desoxyribonuclease A, B, C en D***. Deze 4 DNasen zijn verantwoordelijk voor de afbraak van nucleoproteïnen. Antilichamen tegen DNase B kunnen een waarde hebben in de serologische diagnostiek bij een faryngeale of huidinfectie (5).

- Groep A-streptokokken produceren 2 verschillende ***streptokinasen***. Streptokinase vormt een complex met de plasminogeen-activator en katalyseert zo de omzetting van plasminogeen in plasmine. Plasmine zorgt op zijn beurt voor de verwerking van fibrinogeen en fibrine, en het speelt een rol in de complementactivatie bij de omzetting van C3 in de chemotactische factor C3a. Streptokinase is zo mede-verantwoordelijk voor de dunne etter bij een streptokokken-infectie en samen met ***hyaluronidase*** vergemakkelijkt het de snelle verspreiding van streptokokken via huid en lymfevaten bij cellulitis.

Streptokinase-antilichamen worden gezien na de meeste streptokokkeninfecties, en kunnen gemeten worden via de antistreptokinase serologische test (5).

- Het ***C5a-peptidase*** is aanwezig bij minstens 40 verschillende virulente GAS-serotypes. Dit endopeptidase splitst specifiek de leucocyt-bindingsplaats van de complementfactor C5a, wat leidt tot vertraagde chemotaxis (15).

- GAS produceren verschillende ***fibronectine bindingsproteïnen*** , die een belangrijke rol spelen bij de adherentie van het organisme aan de mucosa-oppervlakte. Naast zijn adhesieve functie zou het proteïne ook een rol spelen in de internalisatie van de streptokok in niet-fagocyterende cellen (4, 6).

- Streptokokken die het ***lipoproteïnase*** produceren, ook wel de *"serum opacity factor"* genoemd, zorgen via de splitsing van lipoproteïnen, waardoor vetzuren, cholesterol en andere lipiden vrijkomen voor een karakteristieke "creaming" van het serum. Deze 'serum opacity factor'-producerende ketens zijn zelden geassocieerd aan acuut reuma, maar komen wel frekwent voor bij huidinfecties (4).

- Andere enzymen die geproduceerd worden door streptokokkenketens zijn ***NADase***, ***adenosine-trifosfatase***, ***fosfatasen***, ***esterasen***, ***amylase*** en ***neuraminidase*** (5).

- Recent werd er een nieuw extracellulair proteïne geïdentificeerd dat enkel aangemaakt wordt door M1 proteïne-ketens en dat zorgt voor de inhibitie van de complementweg: de ***'streptococcal inhibitor of complement' (sic)***. Een analyse van de moleculaire diversiteit onder M1 GAS-isolaten toonde een enorm hoge graad van allelische variatie (minstens 252) t.h.v.het *sic*-gen. De observatie dat de graad van polymorfisme van het *sic*-gen deze van alle andere genen van de M1-ketens overtreft, suggereert dat *sic*-sequencing gebruikt kan worden als snelle strategie om organismen te differentiëren die epidemiologisch gelinked zouden zijn (4, 16).

3. Pathogenese

3.1 Reservoir

De neus, keel en huid (ook perianaal en vaginaal) van de mens kunnen als reservoir fungeren. Dieren zijn geen reservoir, maar kunnen de ziekte wel verspreiden (1, 13, 17).
In Groot-Brittanië blijkt 6 tot 40% van de populatie chronisch drager te zijn. De infectie-overdracht via asymptomatische dragers is echter laag (18).

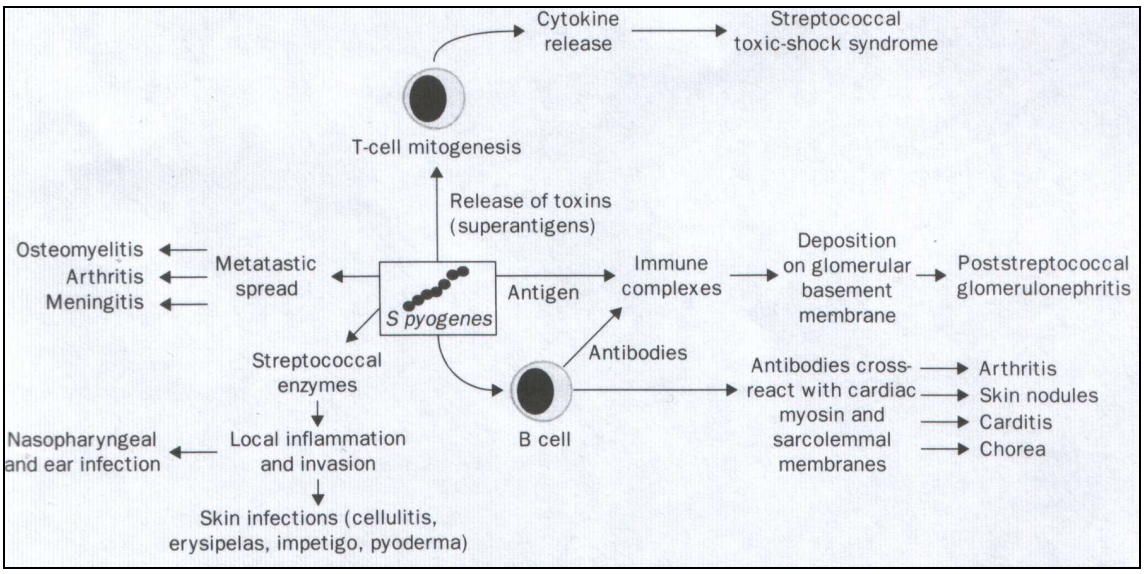
3.2 Besmettingsweg

De besmetting gebeurt via druppelinfectie of hand-mond infectie vanuit de keel, of via (in)direct contact met wonden. Voedselinfecties, via drinken van besmette melk , komen in onze streken zelden voor (1, 13, 17).
De ingangspoort is de huid of mucosale membranen. Bij invasieve infecties kan er in 45-50% van de gevallen echter geen enkele ingangspoort aangetoond worden (17, 19).

3.3 Pathogenese

De complexiteit van de pathogenese van groep A streptokokkenziekten is het gevolg van de vele verschillende virulentiefactoren die geproduceerd worden door deze organismen (Figuur 1). De wisselende expressie van deze virulentiefactoren, gepaard met specifieke gastheerfactoren zullen uiteindelijk het klinisch beeld bepalen bij een infectie met groep A streptokokken (cfr. infra).

Figuur 1:



De complexiteit van de pathogenese bij groep A streptokokken-infecties (20).

- Een eerste belangrijke stap in de pathogenesis is de ***adhesie*** van de bacterie aan de mucosale membraan, waardoor deze gekoloniseerd wordt. In de literatuur werden reeds verschillende adhesines beschreven waaronder het *'lipoteichoic acid'*, dat op zich al verantwoordelijk is voor 60% van de adhesies aan epitheliale cellen, *fibronectine bindingsproteïnen* en de *M-proteïnen* (Bijlage 1) (4, 5).

- Groep A streptokokken hechten zich niet alleen vast aan de epitheliale cellen, maar invaderen ze ook. Zowel de expressie van het M1-proteïne als van fibronectine bindingsproteïnen worden frequent geassocieerd aan ***intracellulaire invasie***. Men heeft geopperd dat dit een mogelijke verklaring voor antibioticaresistentie en chronisch dragerschap kan zijn (4, 21).

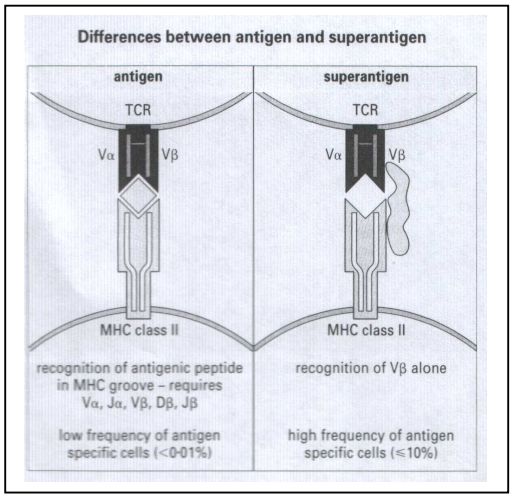
- Via de productie van ***toxinen*** en specifieke ***invasinen*** wordt het weefsel schade toegebracht en de penetratie naar dieper gelegen weefsel mogelijk gemaakt.

  De *pyrogene exotoxinen A, C en F* hebben toxische en superantigenische eigenschappen en lijken een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van ernstige invasieve infecties.

  Superantigenen zijn moleculen die op een heel andere manier herkend worden door T-cellen dan normale antigenen: daar waar 'gewone' antigenen binden t.h.v. de polymorfe spleet aan het oppervlak van klasse II MHC-moleculen, enenkel interageren met T-cellen die specifieke

αβ-T-cel-receptoren (TCR) dragen, binden 'superantigenen' aan de buitenzijde van het MHC klasse II molecule en zijn ze in staat T-cellen te stimuleren met verschillende Vβ-TCR (4, 19, 22, 23) (zie Figuur 2). Vermits er 50 verschillende Vβ-genen bestaan bij de mens, zal een superantigen reageren met ≥ 1:50 T-cellen, in tegenstelling tot een conventioneel peptide-antigen dat reageert met $1:10^4$ tot $1:10^8$ cellen (22). Deze T-cel stimulatie zorgt op haar beurt voor een massieve vrijzetting van cytokines zoals TNF-α, IL-1β en van T-cel mediatoren zoals IL-2 en IFN-γ (24,25). Deze massieve vrijzetting van cytokines zou verantwoordelijk zijn voor de ernstige symptomen van de ziekte (10) en zorgt voor een versterking van de endotoxine-gerelateerde shock (11). De biologische effecten van deze toxinen zijn hypersensitiviteit en een karakteristiek erytheem (positieve Dick test). Personen met een adequate immuniteit voor deze erythrogene toxinen reageren niet (negatieve Dick test). Wanneer men een antitoxine injecteert in de huid van een patiënt met roodvonk veroorzaakt dit een lokale bleekheid, door de neutralisatie van het erythrogeen toxine (Schultz-Charlton reactie) (5).

Figuur 2:



Verschillen tussen een antigen en een superantigen (23)

Ook andere streptokokken virulentiefactoren zoals het *M-proteïne*, *streptokokkenproteasen* en *-peptidasen*, *'lipoteichoic acid'* en andere toxinen zoals *streptolysine O en S* hebben superantigen-like eigenschappen en kunnen de vrijzetting van cytokines induceren (4,19).

Het *streptokinase*, *C5a-peptidase* en de *'streptokokken inhibitor of complement'* spelen daarenboven ook een belangrijke rol in de invasie van de streptokok (4).

- Organismen die ***resistent*** zijn aan ***opsonisatie en fagocytosis*** kunnen een infectie bewerkstelligen.

  Eén van de grootste determinanten voor de resistentie aan fagocytosis is het *M-proteïne*. M-proteïnen zijn in staat zich te binden aan *plasma-fibrinogeen*, waardoor het bacteriële oppervlak bedekt wordt en zo de activatie van de alternatieve complement-pathway, en de niet-specifieke depositie van C3, geblokkeerd wordt. Het M-proteïne en fibrinogeen binden ook *factor H*, een regulator van de complementcascade, waardoor de vorming van C3b tegengegaan wordt (4, 15, 26).

  Ook de aanwezigheid van een *hyaluronzuurkapsel* blijkt een belangrijke factor te zijn in de resistentie aan fagocytosis (4, 5, 26).

3.4 Pathogenese van acuut reuma en acute glomerulonefritis

Het ontstaan van *acuut gewrichtsreuma* (AR) is het resultaat van een kruisreactie van antistoffen gericht tegen β-hemolytische streptokokken (vnl. M-proteïne en hyaloronzuurkapsel) met menselijke hart-en bindweefsel (4, 5).

M6-proteïne-antilichamen kunnen kruisreageren met bepaalde hersenproteïnen. Deze antilichaambinding kan volledig geïnhibeerd worden door toediening van M6-proteïnen, maar ook deels door toediening van M5- of M19-proteïnen (27). Het feit dat hersen-kruisreagerende M-proteïne-antilichamen gedetecteerd werden in bloed van patiënten met Sydenham Chorea suggereert dat deze antilichamen een rol spelen in de pathogenesis van deze manifestatie van reuma (27).
M5-proteïne-antilichamen kruisreageren met myosine en met de sarcolemma-membranen van humaan myocardweefsel. Ook M6- en M19-proteïnen bevatten epitopen welke antilichamen kunnen opwekken die kruisreageren met hartweefsel (27, 28).

Verschillende mechanismen kunnen aan de basis liggen van het ontstaan van een *acute glomerulonefritis* (AG): immuuncomplexen van bacteriële antigenen en specifieke antistoffen slaan neer t.h.v. de glomeruli, met complementactivatie en lokale schade als gevolg; specifieke streptokokken-antilichamen (bv. M1 en M12-antilichamen) gaan kruisreageren met renale glomeruli; het proteïnase en streptokinase dat geproduceerd wordt door de streptokok zet plasminogeen om in plasmine en activeert zo het complementsysteem, of er treedt een directe complementactivatie op door streptokokkencomponenten (bv. door SPE B dat gebonden is aan plasmine) (4, 27).

3.5 Risicofactoren in de pathogenese van streptokokkenziekten

Groep A streptokokken produceren verschillende virulentiefactoren die een rol spelen in de pathogenesis van invasieve streptokokkenziekten: het M-proteïne, het hyaluronzuurkapsel, proteasen, DNasen, het 'lipotechoic acid', streptolysine O en S en de streptokokken pyrogene exotoxinen (SPE's) (cfr. supra).
Het gegeven dat dezelfde streptokokken-ketens teruggevonden werden zowel bij gevallen van STSS, van niet-ernstige invasieve infecties als bij asymptomatische contacten, suggereerde dat ook factoren eigen aan de gastheer een grote invloed hebben op de pathogenesis van de ziekte (tabel 1).

Tabel 1: Pathogenese

1. *Factoren eigen aan de bacterie (virulentiefactoren):*
   - Type oppervlakteproteïne
   - Extracellulaire proteïnen
2. *Factoren van transmissie:*
   - Epidemiologische omstandigheden
   - Klimaatfactoren
   - Grootte van het inoculum
3. *Factoren eigen aan de gastheer:*
   - Leeftijd
   - Immuniteit
   - Genetische voorbeschiktheid
   - Algemene factoren

Factoren eigen aan de bacterie zelf (virulentiefactoren):

- Er is geen verschil in *besmettelijkheid* tussen invasieve en niet-invasieve streptokokken.

- *Type oppervlakteproteïne*:
  - De opkomst van het M1-serotype werd aanvankelijk geassocieerd aan de stijgende incidentie van ernstige invasieve ziekten. Recent werd echter via nieuwe technieken, zoals 'fluorescent amplified-fragment lenght polymorphism analysis' (FAFLP) en 'sic-gene sequencing' (cfr. supra) een grote microheterogeniciteit ontdekt onder deze M1-isolaten. Epidemiologisch onderzoek toonde geen significant verband tussen welbepaalde van deze subtypes en invasieve ziekten (29).

- *Extracellulaire produkten* (cfr. supra).

Factoren van transmissie:

- *Epidemiologische omstandigheden*:

- Virulente organismen verspreiden zich zeer snel en kunnen verantwoordelijk zijn voor uitgebreide epidemieën. Minder virulente groep A-streptokokken veroorzaken eerder asymptomatische kolonisaties en spreiden zich zo geleidelijk uit onder de populatie.(5)
- Het dichte contact tussen kinderen in scholen, kinderopvangverblijven en tussen militairen kan transmissie vergemakkelijken ('crowding'). Het aantal chronisch dragers in een gesloten gemeenschap is dan ook hoog (cfr. infra) (4, 13, 17, 32).
- Het aantal secundaire invasieve infecties in een gezin van een patiënt met een invasieve infectie wordt geschat op 1/300 en is daarmee vergelijkbaar met deze bij een meningokokkeninfectie. De kans om als gezinslid een invasieve infectie te krijgen is 225 keer hoger dan in de algemene bevolking (1).

- *Klimaatfactoren*:

- Een streptokokkenfaryngitis en ook acuut reuma komt vooral voor in de late herfst, winter en in de lente (1, 4, 17, 32).
- Impetigo is frequenter in de zomermaanden, vnl. t.h.v. krabletsels na een insektenbeet (1, 4, 17).
- Pyoderma komt veel vaker voor in een warm en vochtig klimaat (cfr. (sub-)tropen) dan bij ons (1,17).

- *Grootte inoculum*:

De grootte van het inoculum noodzakelijk voor infectie is afhankelijk van het type bacterie, zijn adherentie-eigenschappen en van bepaalde gastheerfactoren. Onderzoek toonde aan dat een directe besmetting van de tonsillen en de farynx van volwassen vrijwilligers via een keelwatje, bij de meerderheid van de proefpersonen pas een infectie veroorzaakte als het inoculum meer dan 10^5 bacteriën bevatte. Het besmettingsgevaar is dus het grootst tijdens een acute respiratoire infectie. Een chronisch drager daarentegen is niet erg besmettelijk (1).

Factoren eigen aan de gastheer:

- *Leeftijd*:

- Door passieve immunisatie, te wijten aan de transplacentaire overgang van maternele typespecifieke antistoffen, beperkt de infectie zich bij zuigelingen tot 6 maanden meestal tot een mucopurulente nasofaryngitis (1).
- Vanaf de leeftijd van 6 maand gaat het kind zelf antistoffen ontwikkelen bij elk nieuw contact met streptokokken. Secundaire suppuratieve infecties (otitis media, sinusitis, cervicale adenitis en bacteriëmie) zijn frequent bij deze jonge kinderen. Het kind raakt ook stilaan gesensibiliseerd voor het erythrogeen toxine. Roodvonk is echter nog zeldzaam op deze leeftijd, en treedt meestal pas op vanaf de leeftijd van drie jaar (5).
- Tussen drie en tien jaar ontstaat een toenemende immuniteit voor streptokokken, wat leidt tot eerder gelokaliseerde infecties (1,5). Ook de immuniteit tegen de erythrogeen toxines neemt geleidelijk aan toe, waardoor roodvonk na het 6^{e} levensjaar zeldzaam wordt.
- Het voorkomen van streptokokkenfaryngitis bereikt een piek op schoolleeftijd (5 tot 15 jaar) (4, 5).

- *Immuniteit*:

- Omdat de antibacteriële immuniteit M type-specifiek is, is het mogelijk dat men verschillende streptokokkeninfecties doormaakt (1,13).
- Omdat streptokokken-toxinen goede immunogenen zijn, is de kans op recidief op korte termijn laag. Er bestaan echter 3 verschillende antigene vormen van het toxine, waardoor een secundaire aanval van scarlatina wel mogelijk is. Dit is echter zeldzaam (5, 13).
- Een recidief bij acuut reuma is meer frequent, met een steeds hogere kans op een cardiale aantasting. Ook erysipelas recidiveert gemakkelijk. Een herval bij glomerulonefritis is zeldzaam (13).
- De immuunstatus van de gastheer op het moment van besmetting is één van de determinanten voor het wel of niet ontwikkelen van een invasieve infectie. Verschillende studies hebben aangetoond dat een gemis aan protectieve immuniteit tegen SPE's en specifieke M-proteïnen aan de basis ligt van deze gastheergevoeligheid. Patiënten met een invasieve GAS-infectie bleken lagere M1 antilichaam-titers en lagere streptokokken-superantigen-neutraliserende antilichamen (tegen SPE A en SPE B) te hebben in vergelijking met gezonde controle-personen. Er werd echter geen verschil gevonden tussen de hoeveelheid protectieve antilichamen bij ernstige en niet-ernstige invasieve infecties (1, 10, 11, 12, 14, 30, 33).

- *Genetische voorbeschiktheid*:

- Er blijkt een statistisch significant verband te bestaan tussen acuut reuma en specifieke HLA klasse II antigenen, afhandelijk van etniciteit: Het HLA-DR2 is gestegen onder Amerikaanse zwarten met acuut reuma, het HLA-DR4 bij Amerikaanse blanke patiënten en het HLA-DR1 en HLA-DR6 bij zwarte Zuid-Afrikaanse patiënten met acuut reuma (4, 5, 34, 35).
- Gebruik makend van een monoclonaal antilichaam (D8/17), kan een specifieke B-cellijn aangekleurd worden in 90-100% van alle acuut reuma-patiënten (getest in 5 verschillende geografische gebieden en bij verschillende etnische groepen).
  80 tot 90% van de gezonde populatie heeft 0-5% positieve B-cellen. Bij 10% van mensen zonder acuut reuma was het percentage positieve B-cellen 1 standaarddeviatie (SD) boven de normale waarde. Patiënten met acuut reuma daarentegen, hadden altijd een percentage positieve cellen >2 SD boven het normale, wat een abnormale expansie van deze B-cellen suggereert. Deze eigenschap blijkt autosomale recessief erfelijk te zijn (4, 35).

- *Algemene factoren*:

- Een intacte huid beschermt tegen impetigo en pyoderma. Een beschadigde huid daarentegen, bv. na waterpokken, is veel vatbaarder voor deze (en andere) infecties. Een varicella-infectie is de grootste risicofactor voor de ontwikkeling van een ernstige invasieve GAS-infectie bij kinderen (17).
- Gemeenschappelijk gebruik van handdoeken kan zorgen voor transmissie van streptokokken bij impetigo (1).

Risicogroepen: *niet-invasieve* GAS-infecties

- Personen met een virale luchtweginfectie
- Gezinsleden van een geïnfecteerd persoon
- Kinderen jonger dan 3 jaar: impetigo (vooral na waterpokken), suppuratieve infecties (otitis media, sinusitis, cervicale adenitis en bacteriëmie)
- Kinderen ouder dan 3 jaar: faryngitis en roodvonk
- Personen boven 65 jaar
- Alcoholverslaving
- Drugverslaafden
- Immuundeficiënties, kanker, diabetes, sikkel-celanemie, functionele asplenie
- 'Crowding': kinderdagverblijven, scholen, militairen, lagere socio-economische milieus,…
- 3e en 4e wereld (crowding, slechte hygiëne, geringe medische zorg)
- Bepaald speelgoed (vb. 'speelgoed-voedsel') dat in de mond gebracht wordt.

(1, 4, 5)

Risico-groepen: *invasieve* GAS infecties

- Varicella-infectie
- Postoperatief/ geïnstitutionaliseerde personen/ kraamvrouwen
- Alcoholverslaving
- Drugverslaafden
- Immuundeficiënties, kanker, diabetes, sikkelcel-anemie, functionele asplenie
- 'Crowding': kinderdagverblijven, scholen, militairen, lagere socio-economische milieus,…
- 3e en 4e wereld (crowding, slechte hygiëne, geringe medische zorg)
- Bepaald speelgoed ("speelgoed-voedsel") dat in de mond gebracht wordt
- Afwezigheid van immuniteit tegen de PTSAgs een grote risicofactor is voor ziekte
- Vrouwen in het kraambed na episiotomie, keizersnede of ruptuur hebben een verhoogde kans op kraamvrouwenkoorts
- Brandwonden.

(4, 10, 12, 30, 36)

Risicogroepen niet-suppuratieve complicaties:

- Kinderen 2-15 jaar:
  - 2-6 jaar: verhoogde kans op acute glomerulonefritis, M/V ratio = 2
  - 6-15 jaar: verhoogde kans op acuut reuma
- 'Crowding' (militairen,…)
- Negroïden met HLA-DR2 fenotype en blanken met HLA-DR4 fenotype:verhoogde kans op AR.
- Familie van een patiënt met acuut reuma heeft zelf een hogere kans op acuut reuma
- Lage socioecomomische klasse, allochtonen: AR.

(1, 4, 34)

3.6 Besmettelijke periode

Over de duur van de besmettelijke periode wordt in de literatuur geen consensus bereikt. Sommige bronnen vermelden dat een patiënt met impetigo of faryngitis vanaf 24 uur na de aanvang van een *antibiotische behandeling* niet meer besmettelijk is (17), anderen spreken echter over een besmettelijke periode van 2 à 3 dagen na de aanvang van de antibioticatherapie (1).

Bij 15% van de patiënten blijft de streptokok na antibiotica-behandeling toch nog aantoonbaar in de neus. Chronisch dragers kunnen zo 1 tot 12 maanden deze streptokokken herbergen. O.w.v. het lage aantal bacteriën zijn deze patiënten echter weinig besmettelijk voor anderen (37).

In ongecompliceerde, *niet-behandelde gevallen* is de patiënt gemiddeld 10 tot 21 dagen besmettelijk voor anderen. Bij pusvorming (impetigo) duurt dit echter zolang er afscheiding is, wat soms vele maanden kan duren (1, 13).

3.7 Incubatietijd

Incubatietijd: (4, 17, 37)	
Faryngitis	2 à 4 dagen
Roodvonk	2 à 7 dagen
Impetigo	7 à 10 dagen(*)
Acuut reuma	gemiddeld 19 dagen (1-5 weken) na een streptokokkenfaryngitis
Acute glomerulonefritis	10 dagen na een streptokokkenfaryngitis 3 weken of langer na een pyoderma

(*) Andere bronnen melden 2 tot 33 dagen (37)

4. Symptomen

Tabel 2: Symptomatologie van GAS-infecties

Lokale infectie:	***Niet-ernstige invasieve infectie***
Faryngitis	Pneumonie
Impetigo	Empyeem
Pyoderma	Erysipelas
Geïnfecteerde chirurgische wonde	Lymfangitis
Vaginitis	Lymfadentis
Cervicitis	Bursitis
	Tromboflebitis
	Salpingitis
Lokale complicatie:	***Ernstige invasieve infecties***
Otitis Media	Endocarditis
Sinusitis	Meningitis
Retrofaryngeaal abces	Septische artritis
Peritonsillair abces	Peritonitis
Mastoïditis	Cellulitis
Suppuratieve cervicale lymfadenitis	Myositis
	Bacteriëmie
	Sepsis
Laattijdige complicaties:	Necrotiserende fasciitis
Acuut reuma	Streptokokken Toxisch Shock Sydroom
Acute glomerulonefritis	

Groep A streptokokken zijn verantwoordelijk voor een complex geheel van aandoeningen (tabel 2).

De meest frequente klinische manifestatie bij GAS infecties is een ***respiratoire infectie***: een acute pharyngitis of tonsillitis (1, 17). Zonder adequate behandeling zijn *purulente lokale complicaties* frequent.
Van belang is echter ook de hoge mortaliteit bij *invasieve complicaties* en de hoge morbiditeit die laattijdige *niet-purulente sequellen*, zoals acuut reuma en acute glomerulonefritis met zich meebrengen.
Een andere frequente presentatie van een GAS-infectie is een infectie t.h.v. de ***huid en weke weefsels*** zoals pyoderma, impetigo, erysipelas, streptokokkencellulitis, fasciitis necroticans (bij kinderen vaak als surinfectie na varicella) en myositis. In tegenstelling tot acuut reuma kan acute glomerulonefritis ook hier als complicatie optreden (38).

Andere veroorzaakt klinische beelden door GAS zijn: perianale cellulitis, vaginitis, bacteriëmie, pneumonie, endocarditis, pericarditis, septische artritis, osteomyelitis, puerperale sepsis, heelkundige wondinfectie, neonatale omphalitis en het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (17).

Recent werd ook het ontstaan van psoriasis, het obsessief compulsief syndroom en het Syndroom van La Tourette geassocieerd aan groep A streptokokken (4, 39).

4.1 Respiratoir

Acute faryngitis/tonsillitis

Het klinisch beeld bij een acute faryngitis kenmerkt zich door een milde tot hevige acute keelpijn, algemene malaise, koorts en hoofdpijn. De farynx is rood, gezwollen en vertoont soms petechiën. De tonsillen zijn vergroot en zijn bedekt met een grijswit beslag. Er zijn cervicale lymfeklieren palpeerbaar. Er is geen heesheid, geen hoesten en geen conjunctivitis aanwezig. Normaal daalt de koorts binnen drie tot vijf dagen en zijn alle symptomen binnen de week verdwenen (1, 13).
Onder de drie jaar is deze klassieke presentatie van een streptokokkenfaryngitis niet frequent. Peuters (1-3 jaar) met een GAS- infectie hebben meestal enkel matige koorts en een seromucoïde rhinitis, of zijn anorectisch en geïrriteerd (17). Misselijkheid en buikpijn zijn vaak de enige symptomen bij oudere kinderen met een GAS-faryngitis (1).

Lokale purulente complicaties van een GAS-faryngitis zijn: otitis media, sinusitis, mastoïditis, peritonsillair of retropharyngeaal abces of een suppuratieve cervicale adenitis. Mogelijke invasieve complicaties zijn: pneumonie, empyeem, meningitis, aangezichtserysipelas of fasciitis necroticans van het gelaat (al dan niet gepaard met sepsis of met het Toxisch Shock Syndroom). Deze invasieve infecties komen echter zelden voor als complicatie van een acute faryngitis (17).

Roodvonk

Twee dagen na het begin van keelpijn verschijnt een exantheem t.h.v. de nek, op de borst en de rug en later ook op de romp en de extremiteiten (zie foto 3). Handpalmen en voetzolen blijven gespaard.
Dit exantheem is kleinvlekkig met kleine papeltjes (1 à 2 mm diameter grootte): 'rood kippenvel'. Bij druk worden de papeltjes wit met centraal een klein rood puntje. Deze rash is meer intens t.h.v. huidholten zoals elleboogplooien of okselholten (1, 13, 40). Op die plaatsen komen ook, ten gevolge van een verhoogde capillaire fragiliteit, lineaire striae of confluerende petechiën voor, de zogenaamde 'Pastia lines' (5, 13, 40). Vaak wordt enkel een schuurpapierachtige huid gezien zonder exantheem, of alleen een exantheem t.h.v. de elleboogplooien en de liezen.

Het gelaat vertoont een gegeneraliseerde flush met een typische prominente circumorale bleekheid ('narcosekapje'). T.h.v. het week verhemelte ziet men een enantheem en vaak ook petechieën (13).
Vroeg in de ziekte is de tong bedekt met een wit beslag waardoor de hypertrofische papillen als rode eilandjes uitsteken, de 'frambozentong' of 'aardbeientong'. Vanaf de vierde of vijfde dag is dit wit beslag verdwenen en blijft enkel de rode tong over (zie foto 2) (13).

De rash duurt meestal 4 à 5 dagen. Nadien, ten vroegste na enkele dagen, ten laatste 3 à 4 weken na het begin van de ziekte, treedt een vervelling op vnl. t.h.v. de vingertoppen en de tenen (13). In zeldzame gevallen gaat roodvonk gepaard met geelzucht, hydrops van de galblaas, pleurale effusie of arthralgieën (1, 40).

Suppuratieve complicaties van roodvonk zijn: otitis media, sinusitis, en zeldzamer mastoïditis, meningitis, bacteriëmie, pneumonie of een peritonsillair abces. Zonder behandeling kunnen deze aandoeningen evolueren naar een invasieve streptokokkenziekte.
Zowel acuut reuma als acute glomerulonefritis kunnen als laattijdige complicatie van roodvonk optreden (3).

4.2 Huid

Impetigo

Impetigo is een frequent voorkomende huidziekte bij kinderen, meestal veroorzaakt door stafylokokken, soms door GAS of door een menginfectie. Het komt vooral voor op de handen en in het gezicht (rond de mond), hoewel ook een verspreiding naar andere lichaamsdelen kan plaatsvinden.
Impetigo begint met papels, die later evolueren naar bullae met vocht erin. In dit vocht zitten de bacteriën, waardoor de kinderen besmettelijk zijn voor anderen. Deze blaasjes groeien en barsten open binnen de 24 uur na het ontstaan van de infectie, waarna zich dikke gele korsten vormen (zie foto 5 en 6) (1).

Pyoderma

Een pyoderma is een oppervlakkige wondinfectie (zie foto 4).

Locale complicaties van een pyoderma zijn lymfangitis en lymfadenitis. Mogelijke invasieve complicaties zijn erysipelas, cellulitis, fasciitis necroticans, myositis, diepe wondinfectie, bursitis, septische artritis, osteomyelitis, al dan niet gepaard met sepsis of met het Toxisch Shock Syndroom (1).

Erysipelas

Erysipelas is een acute, scherp begrensde ontsteking van de huid. De huid is licht verheven, fel rood en pijnlijk (zie foto 7 en 8). Het ziektebeeld gaat gepaard met koorts en koude rillingen. De ingangspoort van de infectiehaard is vaak klein en meestal niet te vinden.

Complicaties van erysipelas zijn sepsis en orgaanfalen. Bij recidiverende erysipelas kan er een obliteratie van de lymfevaten ontstaan met elephantiasis als gevolg.
Vooral bij kinderen en bejaarden heeft deze infectie zonder therapie een hoge mortaliteit (1, 5).

Streptokokkencellulitis

Een streptokokkencellulitis is een acute, snel uitbreidende ontsteking van huid en subcutaan weefsel, die meestal voorkomt bij geïnfecteerde brandwonden of bij wondinfecties na trauma of chirurgie. Dit letsel is, in tegenstelling tot erysipelas, niet verheven en eerder onscherp begrensd (zie foto 9).

Complicaties van een streptokokkencellulitis zijn tromboflebitis, arthritis, osteomyelitis en endocarditis (1).

Necrotiserende fasciitis

Fasciitis necroticans is een infectie van subcutaan weefsel en fascia, gekenmerkt door een extreme en zich snel verspreidende necrose van de huid.
Het initieel letsel bevindt zich karakteristiek t.h.v. de plaats van een klein trauma, en lijkt op een kleinvlekkig erytheem. Dit erytheem breidt zich echter binnen de 24 uur uit: De huid is gezwollen, voelt warm aan en is heel gevoelig. Gedurende de volgende 24-48 uur wordt het erytheem donkerder, van rood over paars naar blauw, en blaasjes met een klare gele vloeistof dienen zich

aan. Op dag 4 of 5 ontwikkelt zich dan het gangreen. Vanaf de zevende tot de tiende dag wordt de demarcatielijn scherp afgelijnd en begint de huid los te komen, gepaard gaande met een extensieve necrose van het subcutane weefsel (zie foto 10). In ernstigere gevallen ontstaan verschillende grote necrosehaarden. De patiënt heeft hoge koorts en is ernstig ziek (1, 5, 19,41).

De diagnose is vaak moeilijk vroegtijdig te stellen omdat de initiële symptomen een acute tromboflebitis, artritis of arteriële vaatafsluiting kunnen simuleren (41).

Bijkomende complicaties zoals bacteriëmie en metastatische abcessen zijn veel voorkomend. De lethaliteit is hoog (30-60%), ondanks antibiotica en agressieve chirurgie (1, 3, 19).

Myositis

Myositis op basis van GAS is heel zeldzaam. Deze aandoening ontstaat waarschijnlijk t.g.v. een hematogene verspreiding van streptokokken uit de farynx naar de spieren.
Klinisch vindt men initieel enkel een zwelling en erytheem. Ook ernstige pijn kan het enige symptoom zijn.
De mortaliteit bij streptokokken-myositis is heel hoog (80-100 %). Wegens de lage efficaciteit van penicilline-antibiotica bij myositis, is een aggressieve chirurgische debridering onontbeerlijk (3, 19, 42).

4.3 Genitaal en anaal

GAS kunnen de oorzaak zijn van vaginitis, cervicitis, en vooral bij kinderen van perianale dermatitis (1). Ook perianale cellulitis komt de laatste jaren meer frequent voor (13).

Lymfadenitis is een mogelijke locale complicatie. Invasieve complicaties zijn puerperale sepsis (kraamvrouwenkoorts), salpingitis, peritonitis, scrotale fasciitis necroticans al dan niet gepaard met het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (1).

4.4 Het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (STSS) (tabel 4)

Tabel 3: Symptomen van het STSS:

Initieel:
- Acute heel hevige pijn (85%)
- Influenza-achtig ziektebeeld
- Suf-diarree-braken
- Roodvonkachtige rash

Daarna:
- Circumorale bleekheid
- Oppervlakkige weke weefselinfectie (80%)
- Necrotiserende fasciitis of myositis (70%)
- Géén weke deleninfectie (20%) maar: endophtalmitis, myositis, perihepatitis, peritonitis, myocarditis, sepsis,...

Uiteindelijk:
- Hypotensie (shock)
- Orgaanfalen

In 85% van de gevallen is het initiële symptoom bij het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (STSS) een acute zeer hevige pijn. Het betreft meestal pijn t.h.v. één van de ledematen. Ook de pijn geassocieerd aan een peritonitis, 'pelvic inflammatory disease', acuut myocardinfarct of pericarditis kan worden geïmiteerd (3, 43).
In 20% van de gevallen wordt deze pijn nog voorafgegaan door een influenza-achtig ziektebeeld, gekenmerkt door hoge koorts, algemene malaise, rillingen en spierpijn. De patiënt wordt (in 50% van de gevallen) suf of licht verward, krijgt diarree en/of moet braken (3, 19, 43).
Sommigen hebben als initieel symptoom enkel een roodvonkachtige rash, die net als bij roodvonk na 10 dagen vervelt.

Na de initiële fase gaan 80% van de patiënten tekens van oppervlakkige weke weefselinfectie vertonen zoals erytheem en zwelling. Bij een oppervlakkige infectie staat initieel een sterk locale pijn op de voorgrond, nog vooraleer cutane of subcutane afwijkingen zichtbaar worden. Deze infectie kan in 70% van de gevallen evolueren naar een necrotiserende fasciitis of myositis.
De patiënten zonder tekenen van oppervlakkige weke delen-infectie (20%) vertonen een grote variëteit aan klinische tekens gaande van endophtalmitis, myositis, perihepatitis, peritonitis, myocarditis en sepsis (43).
Karakteristiek voor het STSS is ook een circumorale bleekheid, 'het narcosekapje'.

Binnen een tijdsspanne van enkele uren tot dagen kan het klinisch beeld dan evolueren naar ernstige hypotensie (shock) met orgaanfalen (nierinsufficiëntie, trombocytopenie, gedissimineerde intravasculaire stolling , 'adult respiratory distress syndroom' (ARDS), necrotiserende fasciitis, verwardheid/coma, toxische cardiomyopathie en leverfalen) (tabel 3). De lethaliteit bij het STSS is 30% tot 80% (1, 13, 17).

De ingangspoort is in de meeste gevallen een mineur trauma t.h.v. de extremiteiten, waarbij de huidbarrière zelfs niet doorbroken wordt. Ook een GAS-faryngitis, liposuctie, hysterectomie, vaginale bevalling of beenderpinning werden reeds als mogelijke oorzaak beschreven. In 45% van de gevallen kan echter geen ingangspoort aangetoond worden (3, 19).

Tabel 4: Definitie van het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom:

1. Isolatie van groep A- streptokokken
   a. Van op een plaats die normaal steriel is
      (bv. bloed, cerebrospinaal vocht, peritoneaal vocht, weefselbiopsie, chirurgische wonden,…)
   b. Van op een niet-steriele plaats
      (bv. keel, oppervlakkige huidletsels,…)

2. Klinische tekens van ernst:
   a. Hypotensie: een systolische bloeddruk ≤ 90 mm Hg bij volwassenen of < dan percentiel 5 voor kinderen.
   b. 2 of meer van volgende symptomen:
      - Renale aantasting: creatinine ≥ 2 mg/dl bij volwassenen, of groter of gelijk aan 2 maal de bovenlimiet voor de leeftijd
      - Coagulopathie: bloedplaatjes ≤ 100.000/ mm3 of gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC)
      - Leveraantasting: SGOT, SGPT of totale bilirubine concentratie ≥ 2 maal de bovenlimiet van het normale voor de leeftijd
      - Adult Respiratory Distress Syndroom (ARDS)
      - Weke weefsel necrose, inclusief necrotiserende fasciitis, myositis, of gangreen

Wordt voldaan aan criteria 1a en 2 (a en b) dan gaat het zeker om een geval van STSS.
Wordt voldaan aan criteria 1b en 2 (a en b) dan gaat het mogelijk om een geval van STSS, indien geen andere ethiologie voor de ziekte bekend is.

The Working Group on Severe Streptococcal Infections, Centers for Disease Control and Prevention, 1993 (44).

4.5 Laattijdige complicaties

Laattijdige complicaties van GAS-infecties zijn acuut reuma (carditis en/of arthritis en/of chorea) en acute glomerulonefritis.

Acuut reuma

Acuut reuma treedt op gemiddeld 19 dagen na een faryngitis (13). Meestal gaat het om een ernstige (op basis van klinische, bacteriologische en immunologische criteria) GAS-faryngitis. Een derde van de gevallen volgt echter op een asymptomatische streptokokkeninfectie (34).
Het klinisch beeld kan sterk variëren wat betreft aard en intensiteit. Typische symptomen zijn: koorts en pijnklachten t.h.v. de gewrichten (vnl. bij adolescenten, minder bij jonge kinderen), de huid (erythema marginatum en erythema nodosum) of t.h.v. het hart (myocarditis, pericarditis of endocarditis). Bij recidieven kan endocarditis leiden tot blijvende schade aan het endocard of tot klepafwijkingen (zie foto 11) (1, 4).

De diagnose wordt volgens de criteria van Jones gesteld a.d.h.v. het voorkomen van 2 hoofd- en 2 nevensymptomen (tabel 5) (1, 38).
De hoofdsymptomen zijn polyarthritis, carditis, erythema marginatum, subcutane noduli en chorea minor, ook wel chorea van Sydenham genoemd. Deze lichte vorm van chorea (onwillekeurige bewegingen) wordt vaak niet als dusdanig herkend, en wordt dan meestal geduid als 'gedragsproblemen' (34). Ze treedt pas op maanden na de streptokokkeninfectie (13).
De nevensymptomen zijn: koorts, arthralgie, vroeger doorgemaakt reuma, een verlengd PQ-interval op electrocardiogram (ECG) en ontstekingsverschijnselen zoals een verhoogde bloedbezinking, leucocytose en een gestegen C-reactief proteïne (CRP) (1). Bij de jongste kinderen komen vaak verspringende, telkens 2 à 3 dagen durende, gewrichtsontstekingen voor, terwijl bij oudere kinderen eerder een zich langzaam uitbreidende arthritis gezien wordt, waarbij het ene gewricht nog niet volledig tot rust gekomen is als het andere ontstoken raakt. De arthritis doet zich meestal voor t.h.v. knieën, enkels, ellebogen en polsen, maar kan ook t.h.v. de kleine vingergewrichten gelocaliseerd zijn (34).

Tabel 5: Herziene Jones-criteria voor acuut reuma

Hoofdcriteria:
Carditis (nieuw of veranderd geruis, cardiomegalie, decompensatio cordis, pericarditis)
Verspringende (poly-)arthritis
Chorea (minor)
Erythema marginatum
Subcutane noduli

Nevencriteria:
Koorts
Artralgie
Verhoogde BSE, toegenomen concentratie van C-reactief proteïne, leucocytose
Verlengd PR-interval op EKG
Stijgende titer antistreptokokken- antilichamen

De diagnose is waarschijnlijk indien voldaan wordt aan 2 hoofdcriteria of aan 1 hoofdcriterium en 2 nevencriteria. Chorea minor met een verhoogde antistreptolysinetiter is eveneens diagnostisch voor acuut reuma.
De diagnose is twijfelachtig als een recente streptokokkeninfectie (doorgemaakte roodvonk, isolatie van groep-A streptokokken van op een keelwat of een stijgende titer van anti-streptokokken antilichamen) niet aannemelijk is.

Herziene Jones criteria, American Heart Association, 1992. (38)

Er zijn 3 gevallen waar de diagnose van acuut reuma toch gesteld kan worden zonder dat voldaan is aan de Jones criteria: zo kunnen chorea of carditis de enige manifestaties zijn van acuut reuma. Daarnaast kan het bij een patiënt met acuut reuma in de voorgeschiedenis soms moeilijk zijn om bij een heropflakkering van acuut reuma opnieuw aan de Jones criteria te voldoen (bv. een acute carditis, gekenmerkt wordt door een hartgeruis, is niet te detecteren bij iemand die al een reumatische hartziekte heeft, tenzij het gaat om een aantasting van een andere klep (38).

Er worden regelmatig patiënten met post-streptokokken ziektenbeelden gesignaleerd, die veel overeenkomst vertonen met acuut gewrichtsreuma, maar die niet altijd voldoen aan de klassieke Jones-criteria. Dergelijke ziektenbeelden worden post-streptokokken-reactieve artritiden genoemd (PSRA) (34, 38).

Acute post-streptokokkenglomerulonefritis

Een acute glomerulonefritis doet zich voor 1 tot 5 weken, met een gemiddelde van 10 dagen, na een streptokokkenfaryngitis of gemiddeld 3 weken na een scarlatiforme huiduitslag. Het wordt ook beschreven als complicatie van een streptokokken-huidinfectie (1, 5, 13).

Klinisch manifesteert de acute glomerulonefritis zich door een algemene malaise, anorexie, lethargie, bleekheid en soms hoofd- en rugpijn. Er is proteïnurie (< 3g/dag) en een verlaagd serumalbumine. Een urinesediment toont erythrocyten en cylinders. Ook oligurie, uremie, hypertensie en oedeem kunnen optreden (1, 5).

De aandoening verloopt in 50% van de gevallen subklinisch. De mortaliteit in de acute fase is laag. 1% van de patiënten ontwikkelt echter een ernstige en irreversiebele nierinsufficiëntie (zie foto 12). Recidieven zijn zeldzaam (1).

5. Epidemiologie

5.1 In de wereld

Incidentie

Tabel 6: Incidentie GAS-infecties in de VS(4,45)

Niet-invasieve GAS-infecties: 10 tot 15 miljoen gevallen/jaar
Invasieve GAS-infecties: 3,5/100.000/jaar
= 9400 gevallen /jaar
waarvan 300 gevallen van STSS
600 gevallen van NF
Acuut reuma: 0,2 tot 0,5/1.000

Alleen al in de VS (tabel 6) zijn groep A beta-hemolystische streptokokken verantwoordelijk voor naar schatting 10 tot 15 miljoen ***niet- invasieve infecties*** (vooral keel-en huidinfecties) per jaar (9). De incidentie van GAS-respiratoire infecties stijgt sterk vanaf de leeftijd van 4 jaar, bereikt een piek op 6 jaar, en daalt terug boven de 10 jaar (13). Vijftig percent van de kinderen tussen 5 en 7 jaar hebben minstens 1 GAS-infectie per jaar.

De incidentie van ***acuut reuma*** na een onbehandelde streptokokkenfaryngitis was in het verleden 0,3 - 3%. Na de 2e wereldoorlog is deze incidentie in de Westerse landen sterk gedaald, met een dieptepunt aan het eind van de jaren zeventig. Momenteel is de incidentie nog 0,2 tot 0,5/1.000 (4, 46). Sinds 1985 wordt er echter vanuit de Verenigde Staten weer melding gemaakt van heropflakkeringen van acuut reuma, voornamelijk veroorzaakt door M18-serotype streptokokken. Deze recente epidemieën komen nu, in tegenstelling tot vroeger, in alle lagen van de bevolking voor. Het overgrote deel van de patiënten met acuut reuma zijn kinderen (3-15 jarigen) en militairen. Ook in Europa werden opflakkeringen van acuut gewrichtsreuma beschreven (3, 4, 32, 34, 47).
In andere delen van de wereld is de prevalentie van acuut reuma veel hoger, hoewel dit soms moeilijk te meten valt: Zuid-Afrika, India, het Midden Oosten, in sommige streken van Frans en Amerikaans Polynesië, onder de Maoi gemeenschap van Nieuw Zeeland en vooral bij de

Aboriginals van Australië, waar de incidentie van acuut reuma momenteel op ≥ 20/1.000 geschat wordt (4, 5). De incidentie van reumatische hartziekten varieert wereldwijd tussen 0,55 en 11/1.000 (4).

Naast deze mogelijke toename van de incidentie van acuut gewrichtsreuma, is er de afgelopen 15 jaar ook een duidelijke stijging van het aantal ***ernstige invasieve streptokokken A infecties*** merkbaar. Waar deze aandoeningen zich vroeger vooral bij kinderen, bejaarden of immuun-gecompromiteerde patiënten manifesteerden, betreft het nu vooral immuuncompetente volwassenen (3, 19). Een vooralsnog onverklaarde toename in virulentie van GAS-organismen gekoppeld aan een verminderde resistentie tegen bepaalde virulentiefactoren (M-proteïnen en endotoxines) wordt hiermee in verband gebracht.
In de leeftijdsgroep van 14-40 jaar was ook bacteriëmie vroeger zeldzaam, met uitzondering van de puerperale sepsis. De laatste 10 jaar is daar door de opkomst van het intraveneuze druggebruik verandering ingekomen. Een onderzoek in Noorwegen toonde aan dat de GAS-bacteriëmie gestegen is in alle leeftijdscategorieën. In de leeftijdsgroep adolescenten- jong volwassenen is die stijging het spectaculairst, nl. 600 tot 800% (3, 19).

De gepubliceerde incidentiewaarden voor invasieve infecies (gedefinieerd als een isolatie van GAS vanuit plaatsen die normaal steriel zijn) in Noord-Amerika varieerden echter sterk (1,5 tot 7,0 gevallen/100.000 personen per jaar) (Bijlage 2). Daardoor was het niet duidelijk of het ging om een algemene stijging van de incidentie van invasieve GAS-infecties of *'slechts'* om diverse outbreaks (48). Een continue surveillance drong zich op.

In de V.S. bestaat sinds 1989 een nationaal passief surveillanceprogramma voor ernstige streptokokkenziekten. In 1995 is men in 4 staten van de V.S., de *'Emerging Infection Program Sites',* ook gestart met een actieve surveillance op populatieniveau. Deze actieve surveillance werd snel uitgebreid tot 8 staten en tijdens het jaar 2000 kwam daar een 9e staat bij. De totale populatie vertegenwoordigd door deze 9 staten bedraagt meer dan 30 miljoen mensen. A.d.h.v. deze resultaten schat het *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de nationale incidentie van invasieve streptokokkenziekten voor 1999 op 3,5/100.000/jaar. Dit komt neer op ongeveer 9400 gevallen van ernstige invasieve GAS-infecties, waarvan 300 gevallen van het Streptokokken Toxisch Shock Syndroom (3%) en 600 gevallen van necrotiserende fasciitis (6%) (tabel 7) (45).

Tabel 7: Invasieve GAS-infecties in 8 staten, *'Emerging Infection Program Sites'* van de VS in 1999 (*)

Leeftijd	aantal gevallen (aantal/100.000/jaar)	mortaliteit (aantal/100.000/jaar)
<1	15 (4,7)	0 (0,00)
1	21 (6,7)	1 (0,32)
2-4	23 (2,4)	0 (0,00)
5-17	61 (1,4)	6 (0,14)
18-34	111 (2,0)	6 (0,11)
35-49	196 (3,4)	23 (0,40)
50-64	147 (4,4)	12 (0,36)
> 65	231 (8,5)	56 (2,06)
totaal	805 (3,5)	104 (0,45)

Klinisch beeld	Aantal (%)
Cellulitis	260 (32,3)
Necrotiserende fasciitis	50 (6,2)
Pneumonie	96 (11,9)
Primaire bacteriëmie	279 (34,7)
STSS	27 (3,4)

soms waren meerdere klinische beelden samen aanwezig

(*) Cijfers van de 'Active Bacretial Core Surveillance (ABCs)' in 8 staten van de V.S. in 1999 (CDC) (45).

Invasieve streptokokkenziekten hebben een piekincidentie tussen december en maart. Incidenties zijn het hoogst bij ouderen en zeer jonge kinderen, met de laagste waarden bij oudere kinderen en

jong volwassenen. Groepen met een verhoogd risico zijn personen met chronische hart- of longpathologie, diabetes mellitus, HIV-infectie, AIDS, (intraveneus) druggebruik en alcohol-misbruik. Voor kinderen is varicella een significante risicofactor. Het aantal varicella-geassocieerde invasieve GAS-infecties lijkt de laatste jaren nog sterk te stijgen. Waar in het kinderziekenhuis van Boston in de periode 1977-1992 er gemiddeld 7% van de ernstige GAS-infecties bij kinderen geassocieerd waren aan een varicella zostervirus-infectie, bleek dit in 1993 50% te zijn (36).

Mortaliteit

De mortaliteit van invasieve GAS-infecties bedraagt gemiddeld 10 tot 20% (0,5/100.000 per jaar). Voor de ernstige invasieve GAS-infecties worden in de literatuur echter veel hogere cijfers gevonden (STSS: 30-80% ; NF: 30-60%; bacteriëmie: 35-80%; myositis: 80-100%) (tabel 8) (19, 41, 42, 43). Ondanks de beschikbaarheid van alsmaar efficiëntere antibiotica lijkt de mortaliteit steeds hoger te worden (in het begin van de 20e eeuw was de mortaliteit voor necrotiserende fasciitis maximum 20%) (3, 19). Daarnaast kunnen ook belangrijke sequellen zoals orgaanfalen (bij STSS) en lidmaatnecrose (bij NF) zich voordoen.

Tabel 8: Mortaliteit: (3, 19)

Invasieve GAS-infecties: 10-20% (0,5/100.000/jaar)
STSS: 30-80%
NF 30-60%
Myositis: 80-100% bacteriëmie: 35-80%

Sporadische gevallen - clusters - outbreaks

Uit verschillende onderzoeken blijkt de grote overdraagbaarheid van GAS binnen groepen met een 'close contact' zoals gezinnen, kinderdagverblijven, scholen en militairen:

Studies over de verspreiding van **faryngeale GAS-infecties** in *families* tonen aan dat, na de introductie van het organisme in huis door een kind, 23% van de andere kinderen en 9% van de volwassen contacten geïnfecteerd worden of gekoloniseerd worden. Het aantal positieve keelkulturen bij familieleden van een patiënt met een invasieve ziekte is gelijkaardig (48).

Studies bij kinderen van een *kinderopvangcentrum* tonen een hoge incidentie van acute GAS-infecties en chronisch dragerschap (25 tot 30%) (49).
Tijdens outbreaks in kinderdagverblijven in Zweden noteerde men tot 88% GAS-dragerschap. Van de ouders was 23% drager, van de broers of zussen 36% (48).

Na verschillende invasieve infecties bij residenten van 1 schoolgemeenschap in Minnesota bleken 32% van de *schoolkinderen* het epidemische GAS-type te dragen (48).
Een Zweeds onderzoek gaf aan dat binnen de 16 dagen na het begin van een streptokokken-faryngitis bij een leraar en een kind uit zijn klas, 61% van de andere kinderen een acute GAS-infectie ontwikkelde of chronisch drager was (50).

Verschillende outbreaks van GAS-infecties bij *militairen* werden beschreven: In december 1988 en januari 1989 steeg de incidentie van streptokokkenfaryngitis onder de militairen van de Lackland Air Force Base in Texas van 2,1 gevallen/1000/maand naar 18,7/1000/maand. De keelkulturen waren positief bij 17% van de militairen tijdens de eerste helft van de 4 weken-durende training, terwijl in de tweede helft reeds 31% positief was (51).

Onder bejaarden van *verzorgingscentra* met langdurig verblijf lijkt het aantal dragers na een outbreak echter veel lager te zijn (4%). Waarschijnlijk heeft dit te maken met de lagere graad van persoonsgebonden contact (49).

Hoewel de meeste gevallen van **invasieve GAS-infecties** *sporadisch* voorkomen in de gemeenschap, werden ook *clusters* (2 of meer personen) gerapporteerd vanuit ziekenhuizen, gemeenschappen en families.

Alle *opeenvolgende infecties* (de term 'opeenvolgende' is beter dan 'secundair' omdat men nooit weet of er geen derde in het spel is) komen voor binnen de 14 dagen volgend op de eerst vermelde infectie. De enige schatting van de graad van opeenvolgende invasieve infecties komt van een actieve surveillance van patiënten met een invasieve infectie in Ontario. Een 'opeenvolgende invasieve ziekte' werd hier gedefinieerd als een invasieve GAS-infectie bij huiscontacten binnen de 24 uur tot 31 dagen volgend op het begin van de GAS-ziekte bij de eerste patiënt. Tijdens de 4 jaar surveillance waren er 4 gevallen van opeenvolgende invasieve ziekten op een totaal van 710 primaire invasieve ziekten (0,6%). Deze 4 gevallen van opeenvolgende infecties op een naar schatting 1360 huiscontacten betekent een incidentie van 294 gevallen per 100.000 personen (=1/300; wat vergelijkbaar is met deze bij een meningokokkeninfectie). Dit is ruim 200x meer dan de incidentie bij de algemene populatie van Ontario (1,5/100.000) (49).

Sinds 1965 werden ten minste 15 postoperatieve of post-partum outbreaks van ernstige GAS-infecties beschreven, die het gevolg waren van een besmetting via asymptomatische dragers onder de gezondheidswerkers. De meest voorkomende GAS-lokalisatie bij asymptomatische dragers onder de gezondheidswerkers is de anus. Ook vaginaal, huid en faryngeaal dragerschap werd beschreven.
Toch zijn GAS globaal eerder een zeldzame oorzaak van infecties t.h.v. chirurgische wonden (<1% van deze wondinfecties) of van postpartum-infecties na een vaginale bevalling (3%) (52).

Serotypering

Recente gegevens uit de VS en uit Japan tonen aan dat het grootste deel van de GAS-infecties veroorzaakt worden door slechts een beperkt aantal serotypes: In Noord-Carolina werd tussen 1994 en 1995 88% van de ongecompliceerde faryngitis-gevallen veroorzaakt door 6 verschillende serotypes. Gedurende deze periode waren 70% van de invasieve infecties veroorzaakt door diezelfde 6 serotypes. M1 en M3 waren verantwoordelijk voor 50% van de invasieve infecties en 60% van de ongecompliceerde infecties. 17% was niet typebaar (53).
Onderzoek in Japan toonde dezelfde resultaten. De serotypes M1 en M3 waren daar verantwoordelijk voor 80% van de infecties. Acht serotypes waren er verantwoordelijk voor 93% van de GAS-infecties. 7% was niet typeerbaar (9).
Analoge bevindingen trof men aan in Nederland, Zweden en Noorwegen, waar bij ernstige invasieve infecties en bij het Toxisch Shock Syndroom vooral het subtype T1/M1 domineert (1, 3).

De incidentie van de M-types 1, 3 en 18 , die verantwoordelijk zijn voor het grootste deel van de invasieve GAS-infecties en ook geassocieerd worden aan acuut reuma, neemt toe in de VS, terwijl de incidentie van minder invasieve vormen, zoals M4 en M12, afneemt (zie ook tabel 9) (14, 47, 54, 55).

T-types vertonen een lagere graad van associatie met specifieke klinische beelden dan M-types Tabel 9). Enkel van T4 vermoedt men dat het zou geassocieerd zijn aan een hogere incidentie van scarlatina (54).

Tabel 9: Mogelijke associaties tussen M-serotypes en het klinisch beeld bij een GAS-infectie

Pathologie	serotype
Scarlatina (54)	T4 ?
Acuut reuma (4, 13, 17, 54, 55)	M1, 3, 5, 6, 18, 19, 24
Acute glomerulonefritis (13)	M1, 3, 12, 4, 25
Pyoderma/impetigo en acute glomerulonefritis (13, 17)	M 2, 49, 55, 57, 58, 59, 60
Faryngitis en acute glomerulonnefritis (13, 17)	M1, 6 12
Invasieve en toxische streptokokkenziekten(1, 3, 4, 19)	M1, 3, 11, 12, 28

Antibiotica-resistentie

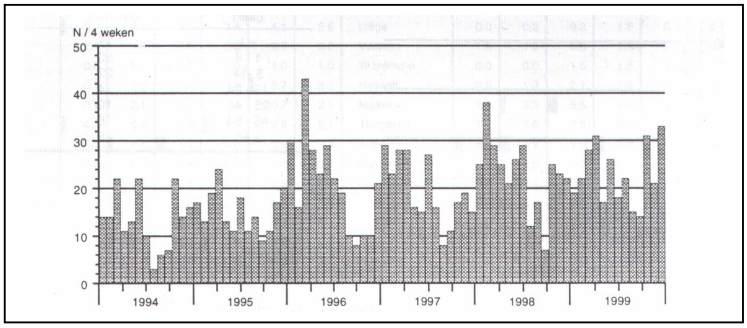
Ondanks het gebruik van penicilline gedurende meer dan vijftig jaar, is er nog steeds geen penicilline-resistentie bekend (13, 56). De resistentie aan erytromycine in de VS is laag (<0,4%), in tegenstelling tot in andere landen (Australië (18%), Finland (20%), Italië (81%), Japan (60-72%), Spanje (19%) en U.K. (23%) (3, 56, 57). Een positieve associatie tussen de mate van erytromycine-gebruik en de stijging van de resistentie voor erytromycine werd reeds beschreven in Finland. Omgekeerd zorgde een reductie in het voorschrijven van erytromycine in Japan voor een significante daling van de resistentie voor dit antibioticum (56, 57, 58).
De efficaciteit van penicilline in ernstige invasieve infecties lijkt echter gedaald. Waarschijnlijk heeft dit te maken met het feit dat de streptokokken trager groeien op grote inocula, en tijdens de stationaire groeifase van het organisme is er een verminderde expressie van de kritische penicilline-bindingsproteinen (4).
Clindamycine, erythromycine en ceftriaxone hebben een beter effect (in afnemende mate van efficaciteit) (3, 19). Clindamycine en erytromycine zijn proteïnesynthese-inhibitors van de M-proteinesynthese en van de toxineproductie. Ceftriaxone heeft waarschijnlijk een grotere affiniteit voor de streptokokken-penicilline-bindingsproteïnen (3).

5.2 In onze streken

Incidentie

In onze streken komen *keelinfecties* vooral voor in de winter, met een duidelijke piek in de late winter en vroege lente. Huidinfecties daarentegen worden iets meer gezien in de zomer (Figuur 3)

Figuur 3:



Evolutie van het aantal isolaties van streptococcus pyogenes per 4 weken (1994-1999) in de peillaboratoria verbonden aan het W.I.V. (59).

'Acute keelpijn' omvat in België ongeveer 3% van de klachten waarmee men de huisarts raadpleegt (59). In Engeland is dit 10% (18). Algemeen neemt men aan dat acute keelpijn in 40% van virale oorsprong is, in 30% kan geen pathologische kiem gekweekt worden en in nagenoeg 30% van de patiënten met acute keelpijn vindt men pathogene streptokokken. Bij deze laatste groep is ongeveer 30% van de patiënten chronisch drager (tabel 10) (18, 60). In de UK zijn 6-40% van de populatie asymptomatische dragers (18).

Tabel 10: Acute faryngitis (18,60)

3% van alle "reasons for encounter" bij de huisarts
oorzakelijk agens: 40% viraal
30% niet bekend
30% streptokokken: 1/3 chronisch drager
2/3 acute GAS-infectie

Uit een recent onderzoek in Nederland en Belgie blijkt er een goede overeenkomst te zijn tussen beide landen in het voorkomen van kiemen die verantwoordelijk geacht worden voor acute keelpijn (tabel 11).

Tabel 11: Beta-hemolytische streptokokken als oorzaak van acute keelpijn: (60, 32)

β-hemolytische streptokokken	België	Nederland
Groep A	27,3%	32%
Groep B	0,7%	7%
Groep C	0,5%	4%
TOTAAL	28,5%	43%

Andere mogelijke (co-)pathogenen van acute keelpijn: (32, 61)

Corynebacterium diphteriae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae
Staphylococcus aureus
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Branhamella catarrhalis
e.a.

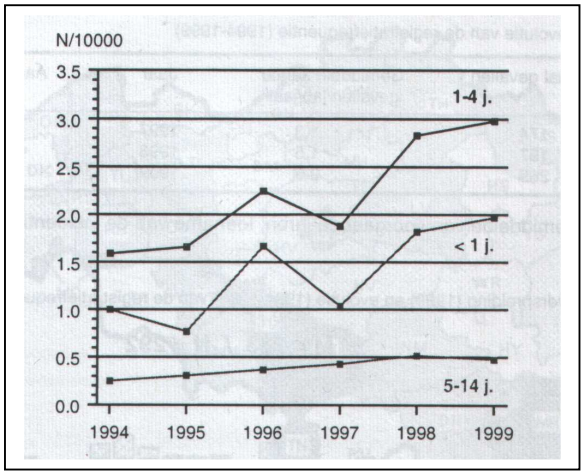
Omdat gedurende de eerste 6 maanden van 1993 een epidemiologische stijging gezien werd van STSS, werd door het Instituut Epidemiologie in samenwerking met het Universitair ziekenhuis Antwerpen een surveillancestudie opgestart. Het aantal gediagnosticeerde gevallen is sindsdien nog continu gestegen (tabel 12) (59).

Tabel 12: Evolutie van de registratie van str. pyogenes in de peillaboratoria van het W.I.V. (1994-1999) (59):

Jaar	Aantal gevallen (*)	Gemiddeld aantal gevallen/labo/jaar
1994	174	1,3
1995	197	1,5
1996	269	2,0
1997	252	2,0
1998	299	2,3
1999	297	2,4
2000	411	

(*) Enkal diepe isolaties: isolaties uit bloed, cerebrospinaal vocht, ooretter, pleuraal, peritoneaal, pericardiaal of gewrichtsvocht.

Figuur 4:



Evolutie van de incidentie van str. pyogenes per leeftijdsgroep (59).

In 1999 was de nationale incidentie 2,9/ 10^5 inwoners. 36% van de isolaties werd uitgevoerd bij kinderen tussen 1 en 4 jaar en 20% bij jongeren tussen 5 en 14 jaar. Er is een lichte toename van de incidentie bij baby's <1jaar tussen 1997 (1,04/10^4) en 1999 (1,97/ 10^4). Er is eveneens een toename van incidentie bij kinderen tussen 1 en 4 jaar tussen 1997 (1,9/10^4) en 1999 (3,0/10^4). Er is daarentegen een lichte daling van de incidentie bij jongeren van 5 tot 14 jaar tussen 1998 (0,52/10^4) en 1999 (0,48/10^4) (Figuur 4) (59).

Ook in Nederland werd de laatste jaren een toename van ernstige GAS-infecties vastgesteld. De incidentie van invasieve streptokokkeninfecties in ziekenhuizen wordt er geschat op 3/100.000 per jaar. De diagnose "acuut reuma" wordt er voornamelijk gesteld bij allochtonen (34).

Serotypering

De moleculaire karakterisering van 500 GAS-isolaten in België in 1993-1994 bevestigde de resultaten van soortgelijk onderzoek in andere landen: invasieve GAS-infecties kunnen niet worden geassocieerd met één specifieke GAS-serotype. Twee GAS-types domineerden: 13,2% waren M1-isolaten (*speA*$^+$, *speB*$^+$, *speC*$^-$, *speF*$^+$ en *ssa*$^-$), 8,8% waren M12-isolaten (*speA*$^-$, *speB*$^+$, *speC*$^+$ of *speC*$^-$, *speF*$^+$ en *ssa*$^-$). Er kon geen significant onderscheid gemaakt worden tussen de invasieve en niet-invasieve isolaten. Daarenboven waren 34,7% van de invasieve isolaten zowel *speA, speC* en *ssa* negatief, waardoor de rol van *speA* als grootste virulentiefactor in het ontstaan van invasieve GAS-infecties in vraag gesteld kan worden (29).

Antibiotica-resistentie

Het referentielaboratorium voor S. pyogenes is gevestigd in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (U.Z.A.) – Universitaire Instelling Antwerpen (U.I.A.). Van de 677 diepe isolaten die daar in 1999 getest werden waren er 88 (13,0%)erythromycine-resistent. Van de 599 isolaten afkomstig van keeluitstrijkjes waren er 13,7% resistent aan erythromycine, 8,2% aan clindamycine, 13,7% aan clarithromycine en azithromycine en 8,2% aan miokamycine. Ook in België is er blijkbaar een duidelijke toename in erythromycine-resistentie. (tabel 13) (56).

Tabel 13: Erythromycineresistentie (keeluitstrijkjes) in België: (56)

1993-1994:	5,8%
1997:	8,9%
1999:	13,7%

Daarenboven verschilde de graad van erytromycineresistentie significant binnen diverse gebieden in België: in het zuiden van het land werd een duidelijk hogere graad van resistentie gedetecteerd (Luik (12%), Libramont (23,5%), Couillet (27%)) en in Brussel (17%) in vergelijking met het noorden (Antwerpen (4%), Leuven (6,5%), Aalst (1%), Hasselt (4,5%)).

In Nederland werd reeds erythromycine resistentie beschreven bij grootschalig gebruik. Ook hier zijn er geen aanwijzingen voor penicillineresistentie bij groep A streptokokken.

6. Diagnose

De diagnose kan gesteld worden aan de hand van de anamnese, het klinisch onderzoek, de snelle strep-test, een cultuur en/of een ASLO-bepaling.

6.1 Klinisch onderzoek

Het is zeer moeilijk om enkel op klinische basis de zekerheidsdiagnose te stellen van een *streptokokkenangina*. De sensitiviteit van de klinische score door artsen ligt tussen de 36% en 73% (60).

Gedurende meer dan 4 decennia hebben artsen geprobeerd klinische critera te vinden om met grote zekerheid een GAS-faryngitis te kunnen onderscheiden van een faryngitis veroorzaakt door andere organismen. De pioneer van deze zoektocht is *Breese*, die een scorekaart ontwikkelde voor de diagnose van een streptokokkenfaryngitis bij kinderen, gebaseerd op 9 items (Bijlage 3). De sensitiviteit van deze klinische test was 86,5%, de specificiteit 71%. De voorspellende waarde van een positieve test was 77,9%, die van een negatieve test 81,6% (32).

Voor het stellen van de klinische diagnose kan men zich ook baseren op de 4 criteria, die voor het eerst door Centor geformuleerd werden, nl. een tonsillair exsudaat, submandibulaire adenopathie, koorts > 38,5°C rectaal en de afwezigheid van hoest (62). Zelfs wanneer deze 4 kenmerken positief zijn is de kans op een positieve streptokokkentest slechts één op twee. Daarenboven is 30% daarvan chronisch drager (60).

Voor wat betreft de klinische diagnose van de andere ziektebeelden veroorzaakt door groep A streptokokken: zie symptomatologie.

6.2 De snelle strep-test

Er bestaan verschillende snelle tests voor de diagnose van een GAS-faryngitis. Al deze testen berusten op het principe dat men eerst het groep A carbohydraat van de GAS aanwezig op de keelwisser afsplitst, en nadien een antigen-antilichaamreactie uitvoert. Dit kan gebeuren door een agglutinatietest, een rapid-enzyme-linked-immunosorbent-assay (E.L.I.S.A.) of een liposoomtechniek (4, 32).
Hoewel de methodologie van de testen varieert, blijken de sensitiviteit en specificiteit gelijklopend te zijn (17). De specificiteit bij deze testen is over het algemeen hoog (ruim 96%). De sensitiviteit varieert (70-90%) afhankelijk van de kwaliteit van het keeluitstrijkje, dat zowel faryngeale als tonsillaire sekreties moet bevatten, van de ervaring van de afnemer, van de centra waar ze worden uitgevoerd, van het tijdsverloop tussen het afnemen van het keeluitstrijkje en het uitvoeren van de test (hoe langer, hoe hoger de sensitiviteit), en zelfs van de aard van de wisser (de sensitiviteit bij een kunststofwisser is 10% hoger dan die van een katoenen wisser) (5, 17, 32, 60, 63).

Wanneer de sneltest toegepast wordt bij een patiënt die minstens 3 op 4 scoort op de criteria van Centor, dan heeft deze test toch een positief voorspellende waarde van 88%. De voorspellende waarde van een negatieve test is afhankelijk van de leeftijd: 73% bij 4 tot 14 jarigen, tot 80% bij patiënten ouder dan 14 jaar (60).

Daarnaast zijn er ook enkele praktische moeilijkheden aan het gebruik van deze test verbonden: ofwel doet de huisarts de test zelf (kostprijs: ongeveer 120 BEF, duur: 5-30 minuten, houdbaarheid van de reagentia: maximaal 6 maanden), ofwel wordt het keeluitstrijkje meegegeven naar het labo (wat in de praktijk meestal een wachttijd van enkele uren inhoudt) (4, 60).

De indicaties voor een keeluitstrijkje zijn beperkt (60):

- Patiënten voor wie het belangrijk is zo snél mogelijk te genezen: antibiotica zouden hoogstens drie op tien patienten één à twee dagen vlugger genezen…
- Bij een uitdrukkelijke vraag naar antibioticum door de patiënt.

6.3 Cultuur

Streptokokken van groep A kunnen gekweekt worden uit de keel, de huid of uit etter. Het afgenomen materiaal moet zo snel mogelijk op de voedingsbodem aangebracht worden (5).

De specificiteit van een cultuur is hoog, maar de sensitiviteit varieert tussen 73 en 80% (60).
Een cultuur is daarenboven niet alleen positief bij een acute infectie, maar ook bij chronisch dragerschap of bij een menginfectie, zoals dit meestal bij impetigo het geval is (menginfectie van streptokokken én stafylokokken).
Het resultaat van de cultuur kan pas met zekerheid afgelezen worden vanaf 48 uur na het aanbrengen op de voedingsbodem (17, 32).

Indicaties voor een cultuur zijn (5, 17, 60):

- Bij *kinderen*, omdat de klinische differentiatie tussen een virale en een GAS-faryngitis hier nog moeilijker is.
  Factoren waar men rekening moet mee houden bij de indicatiestelling voor een keeluitstrijkje bij kinderen zijn:
  - De leeftijd: de incidentie van GAS-faryngitis bereikt een piek op schoolleeftijd (5 tot 15 jaar), en is eerder zelden een oorzaak van acute keelpijn bij kinderen jonger dan 3 jaar (5).
  - De klinische symptomen:
    - niet bij symptomen die heel suggestief zijn voor een virale infectie (coryza, conjunctivitis, heesheid, hoest, anterieure stomatitis of diarree).
    - wel bij een acuut begin van de keelpijn, koorts, hoofdpijn, pijn bij het slikken, abdominale pijn, nausea, braken en cervicale adenitis…
  - Het seizoen: late herfst, winter en vroege lente.
  - Voorkomen in de gemeenschap.
- *Familiale en gemeenschaps-epidemiologie*:
  - Bij symptomatische huiscontacten van een persoon met streptokokken-infectie: bijvoorbeeld bij een patiënt met een pyodermalaesie: cultuur indien in de familie 1 of meer gevallen van nefritis of STSS voorkomen.
  - Bij asymptomatische contacten:
    - bij patiënten met een hoger risico op complicaties.
    - bij epidemiëen.
    - zeker na acuut reuma of een acute glomerulonefritis bij huisgebonden contacten.
- Bij *recidiverende acute keelpijn* (60).
- Bij een sterk vermoeden op een GAS-infectie bij een patiënt met een *negatief keeluitstrijkje* (5).
- *Na behandeling* van een GAS-infectie bij patiënten met een *verhoogd risico* op acuut reuma of wanneer de patiënt *symptomatisch* blijft (17, 60).
- Wanneer er zich in een *gezin* één of meer gevallen van *acute glomerulonefritis* of het *STSS* voordoen, dienen alle pyoderma-letsels bij leden van dit gezin te worden onderzocht. Culturen dienen te worden afgenomen ten einde een antibiotica-therapie te kunnen geven aan alle GAS-dragers (17).

6.4 Bloedonderzoek

Bij een recente streptokokkeninfectie vertoont het bloedonderzoek een verhoogde leucocytose, en een gestegen bezinkingsnelheid en C-Reactief Proteine (CRP) (5).

Herhaalde streptokokkeninfecties zorgen voor een bepaalde 'normale' hoeveelheid antilichamen in een bepaalde populatie, afhankelijk van de leeftijd en van de epidemiologische setting.
Vele studies hebben de relevantie onderzocht van de detectie van antilichamen tegen de extracellulaire producten van de streptokokken zoals SLO, Dnase, hyaluronidase, streptokinase, NADase en andere bij de diagnosestelling van een acute GAS-infectie. De eerste 2 testen zijn het meest bruikbaar gebleken: Serologisch onderzoek toont een stijging van de antistreptolysine O-titer (ASLO) en van het anti-desoxyribonuclease B (anti- Dnase B) na een GAS-infectie. Een behandeling met penicilline remt echter de produktie van deze antilichamen af (34, 60).

De *ASLO* stijgt tussen de 1e en de 4e week na infectie, en daalt na een periode van 3 tot 6 maanden (64).
De bepaling van de antistreptolysine O-titer geeft echter niet altijd voldoende informatie, aangezien deze bij 20% van de patiënten met een streptokokken-keelinfectie of met acuut reuma niet stijgt. Bij huidinfecties veroorzaakt door de beta-hemolytische streptokokken is ze zelfs veelal niet verhoogd. Een verhoogde ASLO kan bovendien een weerspiegeling zijn van een oude infectie. Enkel een titer*stijging* wijst dus op een recente streptokokken-infectie. Het verdient daarom aanbeveling om meer dan 1 antilichaambepaling te verrichten. De anti-streptokokken antilichamen dienen dan bepaald te worden met een tussentijd van 2-4 weken, waarbij een titerstijging van 2 of meer verdunningsstappen wijst op een recente infectie (32, 34, 38, 64).
Omdat ze nog weinig met streptokokken in contact gekomen zijn, kan bij kinderen jonger dan 3 jaar die een acute GAS-infectie doormaken nog geen stijging van de ASLO-antilichamen gedetecteerd worden (4).

Een bepaling van de antilichaamtiter tegen *Dnase B* heeft een aanvullende waarde in de diagnostiek, en is zeker aan te raden bij een sterke klinische verdenking voor acuut reuma of PRSA bij een patiënt met een normale ASLO-titer, en vooral bij de diagnosestelling van een acute glomerulonefritis na een streptokokkenfaryngitis of pyodermie (32, 61, 64).

6.5 Andere gespecialiseerde diagnostische testen

- Groep A-streptokokken kunnen van de andere β-hemolytische streptokokken onderscheiden worden d.m.v. latex-agglutinatie, fluorescentie antilichamen gericht tegen het groep-specifieke streptokokken- polysaccharide, coagglutinatie- en precipitatie-technieken (17).

- Recent werden nieuwe snelle diagnostische tests ontwikkeld, zoals "optical immunoassay" en "chemiluminescent DNA probes". De sensitiviteit van deze tests zou vergelijkbaar zijn met deze van een keelkultuur op schapenbloed agar, en dus hoger dan deze van de andere snelle diagnostische tests (vb. keeluitstrijkje). Verder onderzoek is echter noodzakelijk vooraleer deze nieuwe tests routinematig gebruikt kunnen worden (17).

- Bij invasieve GAS-infecties worden hemokulturen en kulturen t.h.v. de mogelijke infectiehaard aanbevolen. Bij necrotiserende fasciitis kan NMR nuttig zijn om de aangedane anatomische lokalisaties te bevestigen.

7. Behandeling

7.1 Zin en onzin van antibiotica-gebruik

Met de huidige middelen is het onmogelijk om op een vlugge manier streptokokkeninfecties met zekerheid van andere infecties te onderscheiden: het klinisch onderzoek is onbetrouwbaar en ook de snelle strep-test heeft een lage sensitiviteit. Aan de andere kant zou een antibioticum-behandeling bij álle patiënten met acute keelpijn een duidelijke 'overmedicalisering' zijn (cfr. supra). Daarenboven werd aangetoond dat antibiotica het verloop van de klachten (bij 3 op de 10 patiënten) slechts met één à twee dagen kunnen verkorten, op voorwaarde dat deze therapie gestart wordt binnen de drie dagen na het begin van de ziekte (60).

De rationale voor het voorschrijven van antibiotica bij een acute keelontsteking gedurende de voorbije 50 jaar was preventie van acuut reuma en acute glomerulonefritis.
Volgens de *Fort Warren studies* die gepubliceerd zijn in de jaren '50 zou een tiendaagse penicillinekuur voor een streptokokkenkeelontsteking de kans op acuut reumatisch lijden verminderen van 3% naar 0,3%, zelfs als deze therapie pas 9 dagen na het begin van de acute ziekte gestart wordt (17, 32).
Prospectieve studies in de USA (1983-1988) en in Nederland (1963-1971) tonen evenwel geen verschil tussen de placebo- en controlegroep. In beide was de incidentie van acuut reuma 0,2% (32).
Ook retrospectieve studies in de UK (1985) en in Canada (1987) konden geen significant effect aantonen van penicilline: de incidentie van acuut reuma en acute glomerulonefritis daalt al 100 jaar, en deze trend blijkt niet te worden beïnvloed door antibiotica-gebruik. Beide onderzoeken vermeldden een incidentie van acuut reuma die schommelt tussen 1/4.000 en 1/40.000 (0,025% of 0,0025%) (32).
De resultaten van de oorspronkelijke *Fort Warren studies* worden momenteel dan ook in twijfel getrokken: er is geen enkele studie echt dubbel-blind uitgevoerd, de studies gebeurden daarenboven bij een geselecteerd publiek, nl. een groep soldaten (overcrowding!!) en tijdens de studies veranderde men inclusiecriteria of de toegediende dosis antibiotica. Er was zelfs een studie zonder controlegroep (60).

De effectiviteit van antibiotica in de preventie van acute glomerulonefritis na een streptokokken-faryngitis of pyoderma is nooit bewezen (17, 32).
Vermits acuut reuma en acute glomerulonefritis daarenboven sinds jaren uitzonderlijke ziekten zijn raadt men niet aan om, enkel ter preventie van deze ziekten, antibiotica voor te schrijven bij acute keelpijn (18, 60). Omdat er de laatste jaren opnieuw opflakkeringen zijn van acuut reuma (cfr. supra), zouden verdere studies nuttig zijn om een adequaat beleid hieromtrent te onder-bouwen.

De preventie van lokale suppuratieve verwikkelingen door antibiotica is minimaal: er zou een uiterst lichte daling zijn van de incidentie van sinusitis, otitis media en van peritonsillaire abcessen bij een behandeling met antibiotica (er zouden evenwel 30 kinderen en 145 volwassenen moeten behandeld worden met antibiotica om 1 geval van acute otitis media te voorkomen) (13, 18, 32, 60). Verder onderzoek hieromtrent is noodzakelijk.

Antibiotica zijn ook niet in staat om het Toxisch Shock Syndroom te voorkomen (60, 65).

7.2 Streptokokken-faryngitis (tabel 14)

Tabel 14: Behandeling van een GAS-faryngitis:

RISICOPATIËNT (<5%): penicilline
of erythromycine
of neomacrolide
(bij penicilline-allergie: macrolide)

GEEN RISICOPATIËNT (95%): géén antibiotica

RECIDIEVEN: verwijzen voor tonsillectomie

Via anamnese en klinisch onderzoek wordt de differentiaal diagnose uitgewerkt (tabel 15). Tevens wordt nagegaan of de patiënt tot een risicogroep behoort (tabel 16). Bij deze ***risico-patiënten*** wordt over het algemeen aanbevolen om antibiotica te starten, ook al zijn er geen klinische studies voorhanden die dit onderbouwen (18, 60).

Tabel 15: Differentieel diagnose acute keelpijn:

GAS-faryngitis
Keelirritatie (rokers, omgevingsfactoren)
Mononucleosis infectiosa
Peritonsillair abces
Mycotische faryngitis
Angina van Plaut-Vincent
Difterie
Malaria
enz…

Tabel 16: Risicogroepen:

Vroeger reuma of acute glomerulonefritis
Hartinsufficiëntie
Kleplijden
Astma
Oncologische patiënt
Verminderde algemene weerstand
GAS-epidemie in een gesloten gemeenschap
Toxisch beeld met hoge koorts
enz…

Indien de patiënt ***niet*** behoort tot een ***risicogroep***, wordt hij/zij goed geïnformeerd over de mogelijke voor- en nadelen van een antibioticabehandeling (18, 60, 66):

- acute keelpijn, en ook een streptokokkenangina, is een zelflimiterende aandoening die gemiddeld 5 à 6 dagen duurt.
- bij hoogstens 3 op de 10 patiënten zullen antibiotica 1 à 2 dagen sneller genezing brengen (bij patiënten voor wie dit belangrijk is kan ev. de streptest overwogen worden).
- pijnstillers kunnen die paar dagen overbruggen.
- het is zeer moeilijk op klinische grond alleen te zeggen of iemand een streptokokkenangina heeft of niet. 30% van alle keelontstekingen worden veroorzaakt door streptokokken. Daarvan zijn er dan nog eens 30% chronisch drager. Het gevaar van overmedicalisering is dus zeer reëel.
- antibiotica zorgen er niet voor dat iemand vroeger terug aan het werk gaat of naar school gaat.
- antibiotica kunnen de acute streptokokkenangina enkel positief beïnvloeden indien ze gestart worden binnen de 48 u na het ontstaan van de symptomen.
- patiënten die antibiotica nemen als behandeling van hun keelontsteking, hebben later een hogere kans op nieuwe keelontstekingen dan zij die dit niet doen.

- antibiotica brengen belangrijke nadelen en risico's met zich mee:
    - nausea en diarree (10%).
    - lichte allergie met huiduitslag en jeuk (5%).
    - anafylactische shock (1à 4/10.000), met een kans op mortaliteit van 1/100.000 (bij I.M. toediening, indien per os ligt dit lager).
    - hogere kosten.
    - selectie van resistente micro-organismen.

Op basis van deze informatie kan de patiënt dan zelf oordelen of hij antibiotica wenst of niet.

Bij frequente ***recidieven*** van keelpijn wordt aanbevolen de patiënt te verwijzen voor tonsillectomie. In Groot-Brittanië wordt tonsillectomie aanbevolen wanneer de patiënt 7 gedocumenteerde episodes van tonsillitis doormaakt in één jaar, of gedurende 3 opeenvolgende jaren telkens minstens 3 maal een acute streptokokkenfaryngitis heeft (18). De Wetenschappelijke Vereninging voor Vlaamse Huisartsen(WVVH) beveelt een verwijzing voor tonsillectomie aan na 5 recidieven per jaar gedurende 2 opeenvolgende jaren (60).

Antibiotica (Bijlage 4)

Er zijn verschillende groepen antibiotica die, op basis van placebo-gecontroleerde studies, reeds bewezen hebben dat ze het klinisch verloop van een acute streptokokkeninfectie positief kunnen beïnvloeden: het smal spectrum penicilline, het breed spectrum penicilline (amoxycilline) en cefalosporines. Deze laatste twee hebben een te breed spectrum, meer bijwerkingen en zijn duurder (60, 67).
Studies suggereren dat een behandeling met orale cefalosporines gedurende 5 dagen vergelijkbaar is met een 10-dagen durende behandeling met penicilline (61) Ook de efficaciteit van andere antibiotica in de behandeling van een acute streptokokken-faryngitis werd reeds uitgebreid getest. Daaruit bleek dat de efficaciteit van een korte (5 dagen) behandeling met amoxycilline-clavulaanzuur, ceftibuten, cefuroxime axetil, loracarbef, clarithromycine of erythromycine even groot was als bij penicilline. De resolutie van de symptomen was sneller bij de korte behandeling, en het aantal recurrente tonsillofaryngitiden was groter in de groep die behandeld werd met penicilline (68). Verdere studies hieromtrent zijn echter noodzakelijk.

Het eerste keuze preparaat is dan ook *Fenoxymethylpenicilline* per os (5, 57, 60):
Kinderen: 25000 IE/kg in 4 giften (Oracilline® -siroop, ofwel magistraal te bereiden: 120ml, 250 000 IE/ 5 ml).
Volwassenen: 2 miljoen IE per dag in 4 giften (Peni-Oral® , 15 compr.x 1 miljoen IE, 4 x 1/2 compr. per dag).
Duur: 10 dagen.
CAVE: therapietrouw !!!

Een alternatief is *clometocilline*: (Rixapen®, 16 x 500 mg: 2 x 500 mg per dag)

Bij overgevoeligheid aan penicilline geeft men *erythromycine* per os (5, 60):
Kinderen tot 3 jaar: 15 à 30 mg/kg/dag in 4 giften.
Kinderen van 3 tot 10 jaar: 125 mg, 4 maal per dag.
Volwassenen: 250 mg, 4 maal per dag.
Duur: 10 dagen.
Rekening houdend met de stijgende erythromycine-resistentie in België (cfr. supra) is het gebruik van een neomacrolide een goed alternatief.

Sommige auteurs menen dat een korte penicilline-behandeling (5-7 dagen) even effectief is in de behandeling van een streptokokken-faryngitis (60). Deze stelling is vooralsnog onvoldoende onderbouwd. Verder onderzoek is noodzakelijk.

Het gebruik van benzathine penicilline G intramusculair verzekert voldoende hoge bloedconcentraties en omzeilt het probleem van een slechte compliance. Het nadeel is echter dat deze injectie pijnlijk is, een ongemak dat deels verholpen kan worden door het preparaat op kamertemperatuur te brengen voor injectie (17). Een combinatie van een kortwerkend penicilline (vb procaine penicilline) met benzathine penicilline (BPG) is niet superieur gebleken aan benzathine penicilline alleen, het geeft wel minder ongemak bij injectie. Hoewel nog onvoldoende gegevens bestaan omtrent de efficiëntie van een combinatie van 900 000 I.E. BPG en 300 000 I.E. procaïne penicilline G is deze voor de meeste kinderen aanvaardbaar gebleken (61).

O.w.v. de hoge mate van resistentie aan tetracyclines, en het onvoldoende effect van sulfonamides, worden deze preparaten afgeraden bij de behandeling van een acute streptokokken-faryngitis. Sulfonamiden kunnen wel gebruikt worden bij de continue profylaxe ter preventie van acuut reuma (17, 61).

Na een antibioticakuur is 10 tot 30% van de kweken nog positief. Dit heeft echter geen klinische betekenis (5, 13, 17, 60). In dat geval wordt een tweede antibioticakuur enkel aangeraden bij patiënten met acuut reuma in de voorgeschiedenis, of tijdens een episode van acuut reuma bij een ander lid van het gezin (61).

Lokale middelen

Er zijn geen betrouwbare studies die het gebruik van ontsmettende of lokale pijnstillende middelen onderbouwen (69).

Pijnstilling

De voorkeur gaat uit naar paracetamol, gezien de geringere nevenwerkingen dan bij acetylsalicylzuur (60).

7.3 Herhaling van de faryngitis-infectie

Wanneer een infectie zich herhaalt bij een kind dat reeds 7 dagen behandeld werd met een antibioticum, kan datzelfde antibioticum of een ander oraal antibioticum (vb. een cefalosporine, amoxicilline-clavulaanzuur, dicloxacilline, erythromycine, of een andere macrolide) aangeboden worden. De meningen over de keuze van het antibioticum in deze situatie lopen nogal uiteen. Bij vermoeden van een lage compliance wordt benzathine penicilline G intramusculair aangeraden (4, 17).

Bij een patiënt die herhaalde episodes van acute pharyngitis doormaakt, en waarbij het resultaat van de kultuur positief is, moet de differentiaal diagnose gesteld worden tussen opeenvolgende nieuwe acute streptokokkeninfecties of een chronisch streptokokkendragerschap met secundair frequente virale infecties. Bij serotypering van de isolaten, wat meestal enkel in onderzoekslabo's kan gebeuren, wordt bij dragerschap eerder een homogeen isolaat gevonden, terwijl heterogene isolaten herhaalde nieuwe streptokokkeninfecties suggereren (4,17).

Bij kinderen met herhaalde episoden van gedocumenteerde GAS faryngitiden die elkaar snel opvolgen, raden sommige experten een profylaxis aan met orale penicilline gedurende de

seizoenen met het hoogste risico (late herfst, winter en lente). De dosis is dezelfde als deze aanbevolen voor de secundaire profylaxis van acuut reuma (cfr. infra) (4, 17).

7.4 Chronisch keeldragerschap

Bij chronisch streptokokkendragerschap in de keel is een antibioticatherapie niet geïndiceerd, uitgezonderd in bepaalde specifieke situaties, bijvoorbeeld (5, 17, 61):

- bij outbreaks van acuut reuma of acute glomerulonefritis.
- bij een outbreak van acute faryngitis in een gesloten gemeenschap.
- wanneer er een familiale voorgeschiedenis is van acuut reuma.
- wanneer er meerdere episodes zijn van bewezen symptomatische GAS-faryngitis binnen een gezin gedurende verschillende weken, ondanks antibioticatherapie.
- wanneer men in het gezin een extreme angst heeft voor een GAS-infectie.
- wanneer een tonsillectomie overwogen wordt o.w.v. een chronisch keeldragerschap.
- wanneer er in het gezin een geval van STSS of NF voorkomt.

Bij chronisch dragerschap kunnen de streptokokken vaak moeilijk geëradiceerd worden via penicillines. Verschillende antimicrobiële agentia zoals *clindamycine* (20mg/kg per dag in 3 dosissen (maximum 1,8 g/dag), gedurende 10 dagen) , *amoxycilline-clavulaanzuur*, *vancomycine* (250mg p.o., 4x per dag, 10 dagen), *smal-spectrum cefalosporines*, *dicloxacilline* , *rifampicine* (600mg p.o., 2x per dag, 10 dagen) of een combinatie van *rifampicine en penicilline* (penicilline 500 mg, 4x per dag, 10 dagen samen met rifampicine 600 mg p.o., 2 x per dag, gedurende de laatste 4 dagen) bleken daarvoor meer effectief te zijn (17, 61).
Clindamycine per os is eerste keuze preparaat. Eén gecontroleerde studie toonde aan dat een 10-daagse behandeling met orale clindamycine efficiënter was dan een injectie met benzathine penicilline in combinatie met 4 dagen rifampicine oraal (92% versus 55% eradicatie respectievelijk).

7.5 Roodvonk

Ook hier wordt een orale antibioticatherapie aanbevolen (preparaten: zie behandeling van faryngitis).

7.6 Acuut reuma

1. Eliminatie van de streptokok uit de nasofarynx:
   Een behandeling met antibiotica gedurende 10 dagen is noodzakelijk ten einde de streptokok uit de farynx te elimineren, zelfs al is een keelkultuur op dat moment negatief.
   Fenoxymethylpenicilline 30-50mg/kg/dag, gedurende 10 dagen
   Of
   Benzathine penicilline G éénmalig 600.000 IE bij kinderen < 27kg, 1 200 000 IE bij kinderen > 27 kg. (wanneer de orale therapie onmogelijk is of bij een slechte compliance) (34).

2. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen:
   De onmiddellijk daling van de koorts en de vermindering van de gewrichtsklachten na salicylaten werd vroeger als diagnostisch criterium gehanteerd. Het lijkt erop dat de huidige patienten met acuut reuma echter pas na enkele dagen reageren op salicylaten, en dat ook in mindere mate dan vroeger. De niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) zijn

vaak even effectief en verdienen bij kinderen de voorkeur o.w.v. de lagere doseerfrequentie en het bestaan van een suspensievorm. NSAID's moeten na enkele weken geleidelijk afgebouwd worden, omdat bij abrupt staken het risico bestaat dat een tot dan toe sluimerend aanwezige pancarditis tot ontwikkeling komt of dat een exacerbatie van de arthritis opgewekt wordt (34).

3. Corticosteroïden:
   Bij carditis is een korte cortisone-kuur geïndiceerd indien een decompensatio cordis of een pericarditis optreedt (34).

4. Symptomatische behandeling:
   Bv. psychofarmaca bij chorea, rustspalk bij ernstige arthritis,…(34).

7.7 Impetigo/ pyoderma

Een behandeling met lokale preparaten zoals bacitracine (Bactroban®) of mupirocine zalf (3 à 4 keer per dag gedurende 1 week), is efficiënt gebleken. De huid is volledig genezen binnen de 10 dagen. Er kan wel een lichte verkleuring van de huid optreden (5, 37).
Wanneer er echter multiple letsels optreden, of als impetigo (pyoderma) bij verschillende familieleden of kinderen in een groep voorkomt, dient een oraal antibioticum-regime gevolgd te worden.

Vermits impetigo (pyoderma) vaak een menginfectie is van streptokokken en staphylokokken is een antibioticum dat beide organismen bestrijdt noodzakelijk. De voorkeur gaat dan uit naar penicillinase resistente penicillines zoals *cloxacilline* (Orbenin® , Penstaphon®) of een *eerste* of *tweede generatie cefalosporine* (5, 17).

7.8 Invasieve GAS-infecties

Bij cellulitis of bij een heropflakkering van erysipelas wordt een behandeling met *Benzathine Penicilline G* (1.200.000 I.E., 1x/4 weken) I.M. aanbevolen. Een alternatief is *Penicilline V* per os (500mg, 3x/dag) (70).

Intraveneuze *clindamycine* kan, ev. in combinatie met *penicilline G*, gegeven worden in de behandeling van necrotiserende fasciitis en STSS. Het gunstige effect van clindamycine kan toegeschreven worden aan de remming van de toxineproduktie (19, 43). Omdat er reeds clindamycine-resistentie beschreven werd, mag dit antibioticum zeker niet alléén gegeven worden, tot een antibiogram de gevoeligheid van het organisme voor dit antibioticum bevestigd heeft. Alternatieven zijn erythromycine en ceftriaxone (19).
De behandeling van een invasieve GAS-infectie is langdurig (2-6 weken) (17).

Een *heelkundig debridement* of *drainage*, *fasciotomie* of *amputatie* van een lichaamsdeel kan noodzakelijk zijn (19, 34, 41).

Bij invasieve infecties zoals het STSS kan toediening van *'intravenous immuunglobuline G'* (IVIG), in combinatie met een antimicrobiële therapie, nuttig zijn. IVIG bevat neutraliserende antilichamen tegen een grote variëteit van streptokokken superantigenen, proteasen en M1 proteïnen.
Deze antilichamen hebben een direct effect door de systeem-manifestaties van STSS te stoppen. Er is ook een langdurig effect door de opsonisatie van de bacterie waardoor deze kan gefagocyteerd worden (4, 71). Deze efficaciteit kon echter nog niet aangetoond worden in gecontroleerde studies, waardoor het gebruik ervan nog niet routine-matig aanbevolen wordt. Verder onderzoek hieromtrent is nodig.

In de toekomst kan een belangrijke plaats weggelegd zijn voor *neutraliserende monoclonale antitoxine-antilichamen* en *receptorantagonisten tegen het TNF-alfa en interleukine-1* (3, 41).

Ook de efficaciteit van het toedienen van *hyperbare zuurstof* bij de behandeling van necrotiserende fasciitis en myositis werd nog niet bevestigd (17).

8. Preventie

8.1 Primaire preventie

Algemene preventieve maatregelen (1, 13, 37, 49)

Verschillende maatregelen kunnen een besmetting met beta-hemolytische streptokokken van groep A voorkomen. Deze maatregelen zouden dan ook permanent en door iedereen moeten genomen worden, en dus niet alleen wanneer men in contact komt met iemand met een acute GAS-infectie.

- ***Hygiënische maatregelen***: vingernagels korthouden, frequent handen wassen, persoonlijke of wegwerphanddoeken gebruiken, persoonlijke (liefst papieren) zakdoeken, hand voor de mond houden bij hoesten en niezen,…
- Aan gezondheidswerkers en aan personen die in het onmiddellijke milieu van een patiënt met een GAS-infectie verblijven moet duidelijke ***informatie*** gegeven worden betreffende de transmissieweg en de mogelijke complicaties van een streptokokkeninfectie, en over de noodzaak om de diagnose snél te stellen en de antibioticatherapie te nemen zoals voorgeschreven werd.
- ***Desinfectie*** (met chloor (250 ppm) of alcohol 70%) van:
  - wonden
  - speelgoed dat in de mond gebracht werd (zowel thuis als in het kinderdagverblijf).
- ***Voeding***:
  - pasteurisatie of koken van melkproducten.
  - voedsel (in het bijzonder eieren) klaarmaken nét voor consumptie.
  - voedsel op een voldoende lage temperatuur (< 5°) bewaren, en in kleine hoeveelheden invriezen.
  - mensen met letsels aan de hand(en) dienen geen voedsel voor anderen te bereiden.
- ***Zorg voor blootgestelde personen***:
  De efficaciteit van *antibiotica* in de preventie van niet-invasieve GAS-infecties en hun sequellen is goed gekend. Een enkele injectie met benzathine penicilline G zorgt voor minstens 3 weken protectie tegen GAS-faryngitis bij militairen, en is beschermend tegen GAS-pyoderma bij kinderen.
  Er zijn echter nog geen gegevens beschikbaar over de efficaciteit van chemoprofylaxe in de preventie van ernstige invasieve infecties, waardoor de keuze van de te volgen strategie volledig berust bij de behandelende arts.
  Verschillende strategiëen zijn mogelijk:
  - preventie door chemoprofylaxe van alle huisgebonden contacten van een patiënt met een invasieve GAS-infectie.
  - enkel bij de ernstige invasieve GAS-infecties (STSS of NF).
  - enkel bij hoog-risicopatiënten (cfr. supra): bv. hoge leeftijd (>65j) of zeer lage leeftijd (<1j).

  Ook een isolatie van besmette personen gedurende 2 dagen is belangrijk.

- ***Clusters*** in gemeenschappen, ziekenhuizen en verpleeghuizen ***investigeren*** om de bron van infecties te kunnen identificeren en controleren
- ***Actieve surveillance***
- ***Varicella-vaccinatie*** : *'The Advisory Committee on Immunization Practices'* en de *'American Academy of Pediatrics'* dringen daarom aan op een routine-varicella-vaccinatie bij kinderen tussen 12 en 18 maanden, en op een vaccinatie voor alle vatbare (nog niet geïmmuniseerde) kinderen, adolescenten en volwassenen, ter preventie van invasieve GAS-infecties (49).

Immunisatie

Men is reeds 60 jaar bezig met de ontwikkeling van een vaccin tegen groep A streptokokken (9). Twee strategieën kunnen hierbij gevolgd worden, gebaseerd op de verschillende immunologische defensiemechanismen: enerzijds het opwekken van een mucosale respons met de produktie van *sIgA* antilichamen, die in staat zijn de initiële adherentie van de organismen aan de mucosa te verhinderen en daardoor de kolonisatie ervan tegengaan; anderzijds door de vorming van *IgG* in het serum, waardoor een efficiënte opsonofagocytosis van de organismen bevorderd wordt (8).

Verschillende antigenische structuren werden reeds als basis voor een vaccin gebruikt. Uiteindelijk kunnen we de mogelijke vaccins indelen in 2 grote groepen:
1. Vaccins gebaseerd op de type-specifieke protectieve regio's van het belangrijkste oppervlakteproteïne M.
2. Vaccins die gebruik maken van de virulentiefactoren gemeenschappelijk aan álle serotypes van GAS (9).

1. Vaccins gebaseerd op type-specifieke, NH_2-terminale regio's van M-proteïnen

De eerste stappen in de ontwikkeling van GAS-antilichamen waren gebaseerd op de bevinding dat natuurlijke antilichamen gericht zijn tegen de M-proteïnen. Deze type-specifieke antilichamen opsoniseren de bacterie en versnellen zo zijn eliminatie door fagocyterende cellen (15, 71). Deze antilichamen kunnen tot 30 jaar na de natuurlijke infectie persisteren (9).

Door het gekende verband tussen streptokokken-faryngitis en acuut reuma was het duidelijk dat een immunisatie met een *whole-cell* organisme een onaanvaardbaar risico op deze complicatie inhield.

De eerste *subunit*-vaccins waren gebaseerd op M-proteïnen die geëxtraheerd en gezuiverd werden uit levende streptokokken. Deze preparaten werden echter niet goed verdragen door de onvermijdelijke contaminatie met extracellulaire toxinen. Deze toxiciteit zorgde ervoor dat slechts een beperkt aantal M-proteïnen gebruikt kon worden, waardoor het vaccin niet altijd voldoende immunogeen was.

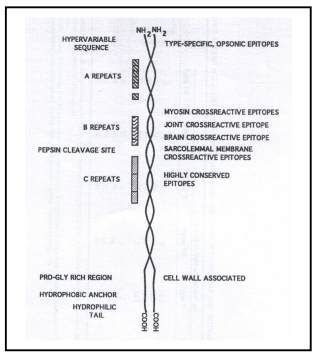
Het M-proteïne van type 24 streptokokken geëxtraheerd met pepsine (pep M24) kon volledig gezuiverd worden en bleek immunogeen te zijn bij dieren. Dit proteïne werd goed verdragen door menselijke vrijwilligers in dosissen die voldoende waren om antistoffen op te wekken (13).

In een poging om dezelfde techniek toe te passen op de hoog prevalente reumatogene M5-serotype streptokokken, zag men dat de opgewekte antilichamen echter een kruisreactie konden aangaan met verschillende humane weefsel-antigenen zoals myocardproteïnen, antigenen in de

basale ganglia van de hersenen, antigenen t.h.v. het gewrichtskraakbeen, en aan andere alfa-helicale proteïnen zoals tropomyosine, myosine en vimentine. Deze bevinding was niet zo onverwacht. Het toonde wel voor het eerst aan dat er binnen de structuur van type M5-proteïne zelf autoimmune epitopen vervat zijn. Sommige van deze kruisreactieve antilichamen gebaseerd op het pep M5 reageerden ook met heterologe M-proteinen, waaronder type 6, 18 en 19, wat de aanwezigheid van analoge auto-immune epitopen bij deze M-proteïnen suggereert (28).

Deze observaties leidden tot een reeks studies waarbij men trachtte de structuur van het M-proteïne te identificeren, om zo de beschermende epitopen en de epitopen die zorgen voor kruisreactie te scheiden, zodat vaccins kunnen gemaakt worden die vrij zijn van autoimmune epitopen (Figuur 5).
Structuuranalyse bevestigde dat de NH_2-terminal van het M-proteïne hypervariabel was en verantwoordelijk was voor de type-specifieke immuniteit. De meeste epitopen die verantwoordelijk zijn voor de weefselkruisreactie liggen op afstand hiervan (Figuur 5). D.m.v recombinant technologie synthetiseerde men peptiden, die als eenkopie waren van de NH_2-terminale regio van verschillende M-proteïnen. Het antiserum tegen deze peptiden bleek bactericied te zijn tegen de respectievelijke GAS-serotypen, en geen enkele van de immuunsera kruisreageerde met menselijk myocard.

Figuur 5:

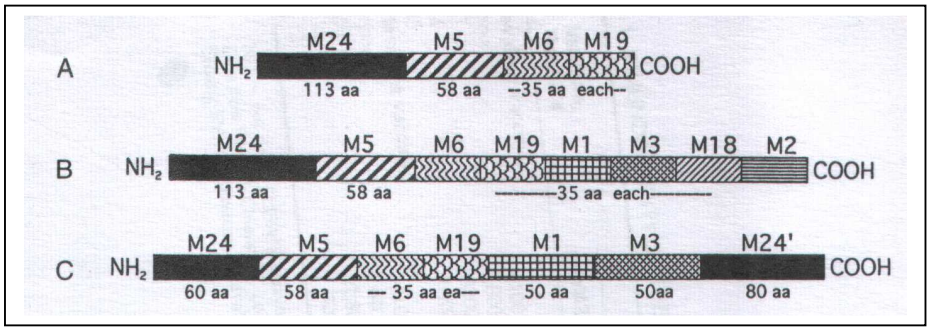


Structuur van het M-proteïne (9)

Onderzoekers proberen nu multiple NH_2-terminale fragmenten van specifieke M-proteïnen samen te brengen in een multivalent vaccin, gebruik makend van hybriede proteïnen ofwel van individuele proteïnen die gelinked zijn aan een carrierproteïne. Hierdoor wordt de produktie en het klinisch testen van vaccins vergemakkelijkt, en wordt kruisreactie vermeden.

In een eerste studie met een tetravalent hybriede proteïne bleek dat de subunit t.h.v. het carboxy-uiteinde van het hybriede M-proteïne niet zo immunogeen was als het amino-uiteinde of de interne peptide fragmenten. Wanneer men echter dit M19-carboxyterminaal fragment op een interne plaats zette bij de ontwikkeling van een octavalent vaccin, werden wel hoge titers opsoniserende antilichamen tegen type 19 streptokokken gemaakt (Figuur 6).
Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de carboxyterminus preferentieel afgesplitst wordt door proteasen na injectie. Een andere mogelijke uitleg is dat deze fragmenten niet gepresenteerd kunnen worden aan de B-cellen omdat de driedimensionele conformatie die nodig is voor antilichaam-binding niet gunstig is. Belangrijk is dat geen enkele van de antisera kruisreageerde met menselijk hartweefsel.

Figuur 6:



Het tetravalent (A), octavalent (B) en hexavalent hybriede M-proteïne (9)

In een volgende studie werden de carboxyterminale epitopen van een hexavalent vaccin "beschermd" door het M24 peptide van de aminoterminus te herhalen op de plaats van de carboxyterminus. D.m.v. dit hexavalent was men in staat hoge titers antilichamen op te wekken tegen alle 6 verschillende GAS- serotypes. Geen enkel antiserum bevatte antilichamen die kruisreageerden met menselijk hartweefsel.

Dit toont aan dat een complex multivalent vaccin gemaakt kan worden op basis van de NH_2-terminale fragmenten van M-proteïnen, waarbij elk fragment immunogeen is en protectieve antilichamen kan opwekken (9, 72).

Mucosale immuniteit: sIgA

Gesecreteerd immuunglobuline A (sIg A) tegen het M-proteïne zorgt voor een significante vermindering van adherentie en internalisatie t.h.v. de faryngeale cellen.

Muizen die passief intranasaal geïmmuniseerd werden met IgA specifiek tegen het M6-proteïne vertoonden een vertraagde en een gedaalde mortaliteit bij een geïnduceerde infectie met M6 type GAS in vergelijking met een controlegroep die niet geïmmuniseerd werd (8, 73).

Vaccins gebaseerd op de C-repeat regio van het M-proteïne

M-proteïnen zijn serologisch verschillend door hun *NH_2*-terminale hypervariabele domeinen. De *C*-terminal, die de zogenoemde C-repeats bevat, is echter bij alle GAS gelijk en wordt zó op het oppervlak van het organisme geëxposeerd dat binding met een antilichaam mogelijk is.

C-repeat peptiden konden mucosale antilichamen opwekken bij muizen, waardoor zij beschermd werden tegen kolonisatie en dood na intranasale blootstelling aan heterologe serotypes van GAS. Deze antilichamen blokkeren de vasthechting en kolonisatie door deze organismen , en dus infectie. De C-repeat antilichamen zijn echter niet opsoniserend en kunnen daardoor niet voor bescherming zorgen tegen systemische of invasieve infecties (4).

2. Vaccins op basis van de virulentiefactoren eigen aan alle GAS-serotypes

Een multivalent vaccin, gebaseerd op verschillende type-specifieke M-proteïnen, is complex. Daarenboven toonde recent onderzoek aan dat mogelijke interferentie tussen belangrijke antigen-componenten, zoals bij het multivalent vaccin op basis van de M-proteïnen, de efficaciteit van het vaccin tegen respiratoire pathogenen reduceren. (6). Daarom is men de laatste jaren op zoek gegaan naar andere protectieve antigenen van groep A streptokokken.

Het C5a-peptidase

Het C5a-peptidase is aanwezig bij minstens 40 verschillende virulente GAS-serotypes. Dit endopeptidase splitst specifiek de leucocyt-bindingsplaats van de complementfactor C5a, waardoor de chemotaxis vertraagd wordt.

Antilichamen tegen dit C5a-peptidase zouden deze peptidase-activiteit kunnen neutraliseren, de C5a activiteit bewaren en ev. zelfs versterken en zo de kolonisatie van de nasopharynx door groep A streptokokken tegengaan.

Een intranasaal toegediend recombinant C5a-peptidase bij muizen bleek zeer immunogeen te zijn en induceerde zowel een hoge graad van sIgA in het speeksel als IgG serum-antilichamen. Deze muizen waren vrij van faryngeale kolonisatie na vrijstelling aan verschillende GAS-serotypes (M12, M49, M2, M11, M1). Er was ook enige graad van protectie tegen M6 ketens aanwezig, maar hier waren de verschillen tussen geïmmuniseerde en niet-geïmmuniseerde muizen kleiner en minder statistisch significant.

Het blijft echter onduidelijk welke antilichamen, sIgA of IgG, de belangrijkste factor zijn in het tegengaan van de kolonisatie van de nasofarynx. Waarschijnlijk zorgt de neutralisatie van de peptidaseactiviteit t.h.v. het streptokokkenoppervlak voor een grotere recrutering van fagocyterende granulocyten en voor de activatie van deze fagocyten door factor C5a. Het is echter ook mogelijk dat de C5a-peptidase-antilichamen zelf zorgen voor een activatie van de complement pathway, die dan op zijn beurt zorgt voor een effectievere inflammatoire respons (9, 15).

Het 'streptococcal protective antigen'

Recent werd een nieuw oppervlakte antigen ontdekt bij M18-type streptokokken: het *'streptococcal protective antigen'* (Spa), dat in staat is protectieve antilichamen op te wekken bij de muis. Daarenboven waren deze anti-Spa-antilichamen ook in staat M3-type en M28-type streptokokken te opsoniseren, wat er op wijst dat dit nieuw proteïne een kruis-protectief antigen is voor verschillende GAS-ketens.

Het gegeven dat de M-negatieve mutant van type 18 streptokokken even virulent was als de oorspronkelijke M18-keten lijkt contradictorisch te zijn met de bevindingen van Moses *et al.* (7) die een verminderde virulentie vaststelde bij een M-negatieve mutant van dezelfde M 18-keten. De identificatie van Spa bij deze keten doet de mogelijkheid rijzen dat dit proteïne, naast het M-proteïne en het hyaluronzuurkapsel, een rol speelt in de resistentie aan fagocytose en in de virulentie. Onderzoek met een Spa- negatieve/M-negatieve mutant zal meer duidelijkheid brengen daaromtrent.

Het onderzoek naar de volledige sequens van het *Spa*-gen en zijn positie in het streptokokkenchromosoom werd reeds gestart. Verdere studies moeten nagaan wat de prevalentie is van het Spa bij M18 streptokokken en eventueel bij andere serotypes, en hoe de expressie ervan geregeld wordt.

Type 18 streptokokken blijken een belangrijke oorzaak te zijn van acuut reuma. Type 3 en 18, in in mindere mate type 28, worden in verband gebracht met de recente heropflakkering van ernstige streptokokkenziekten.

Een wisselende expressie van Spa zou kunnen resulteren in verschillende subtypes van organismen met diverse virulentiecapaciteiten. De mogelijkheid van individuele M-serotypes om de expressie van protectieve antigenen te veranderen kan een impact hebben op de epidemiologie van GAS-infecties.

Als Spa of Spa-like proteïnen gevonden worden die een kruisprotectie tussen verschillende GAS-serotypes tot stand kunnen brengen, zou de ontwikkeling van een breed protectief vaccin sterk vergemakkelijkt worden (7).

Het carbohydraat

Het carbohydraat van groep A streptokokken bestaat uit een polymeer van L-rhamnose en *N*-acethyl-D-glucosamine in een 2/1 verhouding. Het is dit laatste polysaccharide dat een antigenische activiteit heeft. De exacte rol van deze antilichamen bij de bescherming tegen infectie is echter nog niet duidelijk (5).

Fibronectine bindingsproteïnen

GAS produceren verschillende fibronectine bindingsproteïnen, die naast hun adhesieve functie ook een belangrijke rol spelen in de internalisatie van de streptokok in niet-fagocyterende cellen.

Verschillende fibronectine-bindingsproteinen werden reeds geïdentificeerd waaronder het SfbI (ook proteine F genoemd) en SfbII. Het SfbI wordt tot expressie gebracht door 73% van de isolaten, behorende tot verschillende serotypen. Het gen van dit fibronectine-bindingsproteïne is hetzelfde bij de verschillende serotypen. 86% van de isolaten bezit ten minste één van de 2 *sfb* genen (6, 74).

Het opwekken van een efficiënte immuunreactie tegen SfbI t.h.v. de respiratoire tractus zou de ziekte in het vroegste stadium stoppen.

Een intranasale immunisatie met het fibronectine-bindingsproteïne SfbI bij muizen wekte een efficiënte SfbI-specifieke humorale respons op (vnl. IgG), evenals een mucosale respons t.h.v. de long (14% van het totale IgA).
Blootstelling aan homologe of heterologe streptokokkenketens resulteerde bij de niet-gevaccineerde muizen in een lethaliteit van respectievelijk 90 en 100%. De SfbI gevaccineerde muizen daarentegen toonden respectievelijk 80 en 90% protectie. Daarenboven gaan anti-SfbI antilichamen niet kruisreageren met hartweefsel (6).

Deze resultaten suggereren dat SfbI een potentiële kandidaat is voor een vaccin tegen streptokokken van groep A.

Het streptokokken pyrogeen exotoxine A

Een recombinant SPE A werd gebruikt om konijnen te immuniseren. Daarna werden deze dieren blootgesteld aan SPE A-positieve M1- en M3-streptokokkenketens. De mortaliteit bij de geïmmuniseerde konijnen was 0%, in tegenstelling tot de niet-geïmmuniseerde controlegroep waar deze 100% bedroeg (11).
Antilichamen tegen het SPE A bleken daarenboven ook gedeeltelijk de activiteiten van het stafylokokken enterotoxine B (SEB) en C (SEC), die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van het Staphylokokken Toxisch Shock Syndroom, te neutraliseren en omgekeerd. Dit recombinante SPE A bleek geen superantigenische eigenschappen te bezitten in humaan perifeer bloed (11, 24).

In een recente studie werd gesuggereerd dat een gemeenschappelijk dodecapeptide van de pyrogene toxine-superantigenen (PTSag) gebruikt kan worden om kruisreactieve immuunprotectie op te wekken onder al deze PTSag (24).

Het cysteïne protease

Alle GAS produceren een extracellulair cysteïne protease, afgeleid van het SPE B. Dit protease splitst humaan fibronectine en vitronectine en converteert de humane interleukine-1β precursor in het biologisch actieve interleukine-1β., waardoor het een belangrijke rol speelt in de weefsel-invasie en bij het opwekken van de intense inflammatoire respons op deze organismen.

Gebaseerd op de hoge graad van gen-conservatie onder de verschillende GAS-types, en op de rol van het cysteïneprotease in de pathogenese, zouden antilichamen een belangrijke rol kunnen spelen bij de protectie tegen GAS-infecties.

Studies bij muizen bevestigden reeds dat het cysteïne protease in staat is een niet-type-specifieke immuniteit op te wekken die bescherming biedt tegen blootstelling aan heterologe S pyogenes-types (75).

Het streptokokken pyrogeen exotoxine C

Het streptokokken pyrogeen exotoxine C heeft in tegenstelling tot de andere superantigenen de driedimensionele structuur van een dimeer, waardoor het tegelijkertijd twee T-cel-receptoren en twee MHC II moleculen kan binden (10).

Aminozuur-mutaties t.h.v. de plaatsen van het SPE C die verantwoordelijk zijn voor de binding aan de TCR en het MHC II-molecule leverden 2 residues op die geen superantigenische eigenschappen meer bezaten en die daarenboven in staat waren om protectieve antilichamen op te wekken bij konijnen (10).

Kruisreactie tussen groep A en groep B streptokokken

Het R28 proteïne van groep A streptokokken (geproduceerd door serotype M28, en sommige M2- en M48-serotypes) en het Rib proteïne van groep B streptokokken (GBS) zijn beiden oppervlaktemoleculen die protectieve immuniteit opwekken in experimentele omstandigheden.
Nu blijkt dat een immunisatie van muizen met Rib deze muizen ook beschermt tegen een infectie met R28-producerende GAS. Omgekeerd beschermt een immunisatie van muizen met R28 deze muizen ook tegen Rib-producerende GBS.

R28 proteïnen van verschillende groep A streptokokkenketens blijken immunologisch identiek te zijn. Ook de Rib proteïnen blijken immunologisch dezelfde te zijn bij de verschillende groep B streptokokkenketens.

Vandaar dat men kan stellen dat een vaccin tegen GBS op basis van proteine Rib ook protectie zou kunnen bieden tegen een infectie met R28-producerende groep A streptokokken. Ook hier is verder onderzoek noodzakelijk (76).

Conclusie

Gebaseerd op de recentste epidemiologische gegevens, wetende dat M-proteïne type 1 en 3 verantwoordelijk zijn voor het overgrote deel van de ernstige GAS-infecties, en dat het merendeel van de GAS-infecties veroorzaakt wordt door slechts een beperkt aantal verschillende serotypes (cfr. supra), zou een multivalent vaccin, gebaseerd op deze specifieke M-proteïnen, een significante impact kunnen hebben op de incidentie van streptokokken A ziekten.

Daarom zou men, gebaseerd op recente en historische epidemiologische gegevens, op lange termijn een vaccin willen ontwikkelen dat 12 tot 16 verschillende serotypes bevat: de reumatogene serotypes, de serotypes die invasieve infecties teweegbrengen en diegene die een frequente oorzaak zijn van niet gecompliceerde faryngitis.

De ontwikkeling van een vaccin gebaseerd op andere oppervlakte-antigenen staat nog in de kinderschoenen. Verder onderzoek dient te gebeuren ten einde een breed protectief vaccin te ontwikkelen.

Uiteindelijk wil men dit vaccin in de VS geven aan kinderen op voorschoolse leeftijd ter preventie van het grootste deel van de faryngitiden en zijn complicaties, en ook van de zeldzamere invasieve, levensbedreigende vormen.

8.2 Secundaire preventie

Secundaire profylaxis van acuut reuma

Bij patiënten met een goed gedocumenteerde voorgeschiedenis van acuut reuma, inclusief bij de gevallen waarbij enkel een Syndenham's chorea optrad, wordt een continue antibiotica-profylaxis aanbevolen om recurrerende aanvallen t.g.v. een nieuwe GAS-infectie (symptomatisch of asymptomatisch) te voorkomen. Deze continue profylaxis moet gestart worden van zodra het acuut reuma gediagnosticeerd is (17).

Preparaat: *Benzathine penicilline* , één intramusculaire injectie om de vier weken, verdient de voorkeur boven een oraal penicillinepreparaat (*penicilline V*; *penicilline G*) o.w.v. de beter compliantie.
Sulfadiazine per os is even effectief als penicilline per os, maar dit is nog niet overal beschikbaar.
Sulfisoxazole is een goed alternatief wanneer penicilline niet goed verdragen wordt. In landen of situaties waar het risico op GAS-infecties hoog is wordt benzathine penicilline om de drie weken gegeven (5, 13).
Erythromycine wordt aangeraden bij patiënten die allergisch zijn aan penicilline. De nieuwe macroliden, zoals *clarithromycine* en *azithromycine,* zijn goede alternatieven (tabel 17) (17,61).

Nevenwerkingen bij het continu gebruik van sulfadiazine of sulfisoxazole zijn zeldzaam en meestal van lichte aard. Er wordt wel aanbevolen om 2 weken na de start van de therapie een bloedname te doen om een ev. leukopenie op te sporen.
Een profylaxe met een sulfonamide op het einde van de zwangerschap is gecontraïndiceerd o.w.v. de interferentie met het foetale bilirubine-metabolisme.
Febriele mucocutane syndromen (erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndroom, toxische epidermale necrolyse) werden zowel geassocieerd aan penicillines als aan sulfonamiden (17).

Tabel 17: Chemoprofylaxe van heropflakkeringen van acuut reuma, 1995: (61)

Benzathine penicilline G	1.200.000 IE elke 4 weken	I.M.
of		
Penicilline V	250 mg, 2 maal per dag	p.o.
of		
Sulfadiazine of *sulfisoxazole*	0,5 g, 1 maal per dag (≤ 27 kg)	p.o.
	1,0 g, 1 maal per dag (> 27 kg)	p.o.
Bij penicilline- of sulfonamiden-allergie:		
Erythromycine	250 mg, 2 maal per dag	p.o.

Duur (tabel 18)*:* De secundaire profylaxis van acuut reuma is langdurig, en bij patiënten met een reuma-tische hartziekte soms levenslang. Het risico op heropflakkeringen vermindert naargelang het interval tussen de meest recente episodes verlengt. Patiënten zonder reumatische hartziekte hebben een lager risico op heropflakkering dan diegene met cardiale aantasting. De duur van de profylaxe is afhankelijk van de residuele hartschade. Patiënten die acuut reuma doormaakten moeten minstens 5 jaar secundaire profylaxe volgen, en zeker tot de leeftijd van 21 jaar. Profylaxe moet ook langer aangehouden worden wanneer het risico op contact met personen met een GAS-infectie hoog is, vb. ouders van schoolkinderen of leraars. Wanneer een streptokokkeninfectie zich voordoet in een gezin van een patiënt met een voorgeschiedenis van acuut reuma, moet de geïnfecteerde onmiddellijk behandeld worden. Bij voorkeur wordt hierbij een intramusculaire behandeling gestart, omdat het succes van een orale behandeling sterk afhangt van de compliantie van de patiënt (61).

Tabel 18: Duur: aanbevelingen van the American Heart Association (1995): (61)

Acuut reuma zonder carditis	5 jaar, minstens tot de leeftijd van 21 jaar[1]
Acuut reuma met carditis maar zonder persisterende kleppathologie	10 jaar, of zeker tot volwassen leeftijd [2]
Acuut reuma met carditis én met persisterende kleppathologie	minstens tot 10 jaar na de laatste episode, en minstens tot de leeftijd van 40 jaar; soms levenslange profylaxe.

(1) de *Sandford Guide* vermeldt hier als minimumleeftijd 18 jaar (70)
(2) de *Sandford Guide* vermeldt hier als minimumleeftijd 25 jaar (70)

Preventie van post-streptokokkenreactieve arthritis

Volgend op een GAS-faryngitis kan er zich een post-streptokokken reactieve arthritis (PSRA) ontwikkelen waarvan de klinische bevindingen en de laboratoriumuitslagen niet voldoen aan de klassieke Jones-criteria voor acuut reuma. In tegenstelling tot de arthritis van acuut reuma is er bij de arthritis van PSRA geen goede respons op anti-inflammatoire medicatie. Omdat sommige patienten met PSRA een asymptomatische of een vertraagde carditis doormaken, moeten zij gedurende enkele maanden van dichtbij opgevolgd worden. Sommige experts bevelen ook in afwezigheid van carditis een profylaxe aan gedurende enkele maanden tot een jaar. Wanneer een carditis zich voordoet, valt de patiënt onder de noemer 'acuut reuma' (17, 61).

Profylaxe van bacteriële endocarditis

Ter preventie van bacteriële endocarditis wordt aan patiënten met een kleppathologie te wijten aan acuut reuma in bepaalde situaties een korte antibiotica-profylaxe aanbevolen. Bij patiënten met acuut reuma maar zonder klepaantasting is deze specifieke profylaxe niet nodig (Bijlage 5).

Patiënten die penicilline per os nemen in de secundaire profylaxe van acuut reuma, of o.w.v. andere redenen, kunnen streptokokken herbergen in de mondholte die relatief resistent zijn aan penicilline, amoxycilline en ampicilline. In deze gevallen dient een alternatief preparaat aanbevolen te worden (Bijlage 6) (17).

Belang in de preventieve jeugdgezondheidszorg

Het gegeven dat het verblijven in een *gesloten gemeenschap* (vb. school, klas,…) een belangrijke *risicofactor* is voor de overdracht van groep A streptokokken (cfr. supra) onderstreept het belang van preventie van deze pathologie in de jeugdgezondheidszorg.
De mogelijke recente *toename van acuut reuma* bij *allochtone kinderen* in Nederland benadrukt deze noodzaak aan preventie (1, 34).

Bepaalde gegevens betreffende de symptomatologie kunnen ook nuttig zijn voor preventie-artsen. Zo dient bij de ontdekking van een nieuw *hartgeruis* de diagnose 'acuut reuma' overwogen te worden Het gaat dan meestal om een systolisch geruis, dat het best te horen is t.h.v. de apex en uitstraalt naar de linker oksel, en dat het gevolg is van een mitralisinsufficiëntie secundair aan valvulitis. Dit systolisch geruis kan eventueel gepaard gaan met een mid-diastolisch geruis, dat eveneens te wijten is aan mitralisinsufficiëntie. Ofwel gaat het om een louter diastolisch geruis, dat het best hoorbaar is t.h.v. de linker sternumrand bij vooroverbuigen van de patiënt, en dat het gevolg is van een aorta-insufficiëntie (38).
Gedragsproblemen kunnen een uiting zijn van chorea, wat ev. het enige symptoom kan zijn van acuut reuma (34).

Ten derde dient te worden overwogen of een algemene toediening van het *varicella-vaccin* bij kinderen tussen 12 en 18 maanden, zoals in de VS aanbevolen wordt door 'The Advisory Committee on Immunization Practices' en de 'American Academy of Pediatrics' (49), ook in ons land nuttig zou zijn.
Tevens zal nagegaan moeten worden of er in de toekomst een plaats weggelegd is voor een groep A streptokokkenvaccin in België.

II. Aanbevelingen bij GAS-infecties in gemeenschappen

Verschillende internationale instanties formuleerden reeds aanbevelingen t.a.v. GAS-infecties in gemeenschappen. Daar dit eindwerk kadert in de opleiding *preventieve* jeugdgezondheidszorg, werden hier enkel deze aanbevelingen opgenomen die handelen over *preventieve* maatregelen Voorstellen betreffende de behandeling van GAS-infecties zullen hier niet vermeld worden. Om deze reden wordt ook de *'Sandford Guide for Antimicrobial Therapy'*, een belangrijk naslagwerk dat handelt over de *behandeling* van infectieziekten, niet besproken.

1. Aanbevelingen (Overzicht: zie bijlage 7)

1.1 American Academy of Pediatrics, RED BOOK, 2000 (17)

- *Isolatie:*
  Maatregelen ter voorkoming van droplet-infecties worden aangeraden voor kinderen met faryngitis of pneumonie tot 24 uur na de aanvang van een effectieve antibioticatherapie. Ook bij een secundaire GAS-infectie van een brandwonde en bij uitgebreide of natte huidinfecties die niet afgedekt kunnen worden met een verband, wordt isolatie tot 24 uur na de start van een effectieve antibioticatherapie aanbevolen.
- *Zorg voor blootgestelde personen:*
  Bij contactpersonen van patienten met gedocumenteerde streptokokkeninfecties die zelf een recente of actuele infectie doormaken dient een kultuur genomen te worden. Bij een positieve kultuur dient een behandeling ingesteld te worden.

Bij asymptomatische huisgenoten wordt geen kultuur aanbevolen, tenzij bij een epidemie van acuut reuma of acute glomerulonefritis, bij een outbreak van acute faryngitis in een gesloten gemeenschap, of wanneer deze huisgenoten zelf een hoger risico hebben op complicaties.

- *Chemoprofylaxis:*
  Momenteel worden nog geen chemoprofylactische maatregelen aanbevolen voor huiscontacten van patiënten met een ernstige invasieve GAS-infectie.

1.2 American Public Health Association, 1995 (13)

.

- *Verplichte melding:*
  In de VS is er een verplichte snelle (d.w.z. via telefoon, fax, …) melding van het voorkomen van een GAS-epidemie aan de overheid, en een verplichte maandelijkse of wekelijkse melding van elk individueel geval van acuut reuma of STSS.
- *Isolatie:*
  Isolatie is noodzakelijk (drainage- en secretie-voorzorgsmaatregelen) en mag 24 uur na de start van een efficiënte antibioticumbehandeling beëindigd worden.
- *Quarantaine*:
  is niet noodzakelijk
- Een *investigatie van contacten* en het *opsporen van de bron van infectie* via kultuur wordt aanbevolen:
  - bij symptomatische contacten.
  - bij goed gedocumenteerde epidemieën van streptokokken infecties:
  - bij hoog risicosituaties (bv. wanneer er evidentie is voor een streptokokkeninfectie in een gezin waarbij er zich vroeger reeds verschillende gevallen van acuut reuma of STSS voorgedaan hebben of bij het voorkomen van gevallen van acuut reuma of acute nefritis in een populatiegroep zoals school of bij outbreaks van postoperatieve wondinfecties).
- *Chemoprofylaxe:* Bij outbreaks in gesloten gemeenschappen, bv. militairen of op een dienst neonatologie, kan het noodzakelijk zijn om penicilline aan de hele groep te geven teneinde de verspreiding van deze microörganismen te stoppen.
- *Algemene preventieve maatregelen:*
  - Er moet voldoende *voorlichting* gegeven worden aan de bevolking en aan gezondheidswerkers over de wijze van transmissie; over het verband tussen een streptokokken infectie en acuut reuma, Sydenham chorea, reumatische hartziekte en glomerulonefritis ; en over de noodzaak voor een snelle diagnosestelling en het voltooien van de antibioticatherapie zoals voorgeschreven werd.
  - De *laboratoria* die instaan voor de detectie van groep A streptokokken moeten gemakkelijk toegankelijk zijn.
  - Etterende wonden moeten gedesinfecteerd worden, evenals alle voorwerpen die ermee bevuild zijn.
  - *Melkprodukten* moeten gepasteuriseerd worden. Geïnfecteerde personen mogen geen melkprodukten behandelen.
  - *Voedsel* mag pas klaargemaakt worden nét voor het opdienen, tenzij het voldoende afgekoeld wordt (tot <= 5°C) in kleine hoeveelheden.
  Personen met wondjes aan de hand(en) mogen niet met voedsel werken.

1.3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (48, 49)

- Een actieve *surveillance* zorgt voor een goede investigatie van clusters in gemeenschappen, ziekenhuizen en verpleeghuizen om de bron van infecties te identificeren.
- *Isolatie:*
  Bij keelpijn moet een arts geraadpleegd worden. Via een keeluitstrijkje wordt nagegaan of GAS de oorzaak zijn van de faryngitis. Indien deze test positief is, moet de patiënt thuisblijven van werk, school of kinderdagverblijf tot minstens 24 uur na het starten van de antibioticatherapie.
- *Scholen en kinderdagverblijven:*
  Wanneer een geval van streptokokkenfaryngitis vermoed wordt in het kinderopvangcentrum moet:
  - dit aan de ouders gemeld worden en moet hen aangeraden worden een arts te raadplegen
  - gevraagd worden aan de ouders te melden of hun kind inderdaad een streptokokkeninfectie heeft of niet, zodat men de andere kinderen goed kan observeren op symptomen van keelpijn en koorts.
  - het kind met een streptokokkenfaryngitis thuisblijven. Het mag pas terugkeren naar het kinderopvangcentrum ten vroegste 24 uur na de start van de antibioticatherapie én als het de laatste 24 uur koortsvrij gebleven is.

  Omdat er nog onvoldoende informatie beschikbaar is betreffende de epidemiologie van invasieve GAS in kinderdagverblijven, werden nog geen aanbevelingen over preventiestrategieën volgend op de identificatie van een invasieve GAS-infectie in een kinderopvangcentrum gepubliceerd.
- *Zorg voor blootgestelde personen:*
  Een speciaal opgerichte werkgroep binnen het CDC kwam tot de conclusie dat er nog geen definitieve aanbevelingen gemaakt konden worden betreffende de chemoprofylaxis van huiscontacten van een patiënt met een invasieve streptokokken A ziekte. De uiteindelijke beslissing tot het geven van antibiotica wordt genomen door de behandelende arts.
- *Preventieve maatregelen:*
  - De verspreiding van GAS-infecties kan tegengegaan worden door *goed handen te wassen* na hoesten, niezen of snuiten, vooraleer men met de bereiding van voedsel begint en voor het eten.
  - Alle *wonden* moeten proper gemaakt worden en infectietekens (roodheid, zwelling, vocht, en pijn) moeten opgespoord worden. Bij een geïnfecteerde wonde of bij koorts moet medische hulp ingeroepen worden.
  - Invasieve GAS-infecties komen vaak voor als complicatie van een varicella-infectie. Van alle kinderen met GAS-bacteriemie zou 6-17% van de gevallen geassocieerd zijn aan een voorafgaande varicella-infectie. De gegevens van een actieve surveillance voor invasieve infecties in Toronto suggereren een substantieel verhoogd risico op infectie bij kinderen gedurende de tweede week volgend op het begin van de varicella-infectie. Er werden reeds meerdere meldingen gemaakt van clusters van invasieve GAS-infectie secundair aan varicella in een gemeenschap. Daarom dringen *'The Advisory Committee on Immunization Practices'* en de *'American Academy of Pediatrics'* aan op een routine-varicella-vaccinatie bij kinderen tussen 12 en 18 maanden, en op een vaccinatie voor alle vatbare (nog niet geïmmuniseerde) kinderen, adolescenten en volwassenen, ter preventie van invasieve GAS-infecties.

- Speelgoed dat door de kinderen in de mond genomen wordt moet gewassen en ontsmet worden. 'Speelgoedvoedsel' wordt afgeraden.

1.4 Kind en Gezin (77)

- *Isolatie:* Kinderen met een streptokokkenfaryngitis, met roodvonk of met impetigo dienen minimum 24 uur nadat een antibioticabehandeling gestart is, én nadat ze 24 uur koortsvrij gebleven zijn, verwijderd te worden uit het kinderdagverblijf.

1.5 Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding, Nederland (LCI) (1)

- *Melding:*
  Er is geen meldingsplicht. Het verdient wel de aanbeveling om clusters te melden aan huisartsen in de regio.
- *Isolatie:*
  Symptomatische patiënten of bekend geworden symptoomloze dragers, werkzaam in keuken, operatie- of verloskamers dienen afhankelijk van de aard van de infectie één tot drie dagen na begin van therapie deze ruimten te mijden.
  Kinderen met impetigo mogen pas terug naar school als de blaasjes opgedroogd zijn of de wonde bedekt is. Indien een behandeling gestart werd kan dat reeds vanaf 2 dagen na de start van deze therapie.
  Roodvonkpatiëntjes kunnen terug naar school als ze volledig klinisch hersteld zijn of minstens 48 uur behandeld worden met antibiotica.
  Contacten zonder klachten behoeven geen bijzondere voorzorgen in acht te nemen ter voorkoming van verspreiding naar anderen.
- *Contactonderzoek:*
  Soms treedt roodvonk in een klas 'epidemisch' op (>3 in een maand). In dit geval moet in de klas gezocht worden naar een kind met vervelling (dit zijn vrijwel altijd niet-behandelde kinderen waarbij de initiële roodheid niet werd opgemerkt) en naar kinderen met evidente streptokokkeninfecties (bv impetigo). Deze kinderen komen alsnog voor behandeling in aanmerking.
  Bij ernstige invasieve infecties (met septische shock of ernstige necrose die leiden tot hospitalisatie), acuut reuma en acute glomerulonefritis dient bij de gezinsleden en daarmee vergelijkbare contacten een keeluitstrijkje én materiaal van ev. huidlaesies afgenomen te worden alvorens chemoprofylaxe gestart wordt. GAS-stammen moeten nader getypeerd worden.
- *Chemoprofylaxe:*
  Roodvonk: Indien er aanwijzingen zijn voor een lokale stijging van de incidentie van roodvonk is het aangewezen de huisartsen hierover te informeren en hen aan te bevelen niet alleen alle gevallen van roodvonk te behandelen (conform de Nederlandse huisartsen-standaard van acute keelpijn), maar tijdelijk ook alle gevallen van acute keelpijn met penicilline of clindamycine te behandelen. Bij minstens één, en liefst bij meerdere patiënten dient nadere typering van de streptokok te gebeuren. Typering kan de relatie tussen de gevallen bevestigen (of ontkennen) en maakt een inschatting mogelijk van de kans op het optreden van invasieve ernstige infecties tijdens de incidentiestijging van roodvonk, zodat sneller kan besloten worden tot ev. profylactisch behandelen van contacten.
  Recidiverende impetigo: Bij bewezen GAS-dragende gezinsleden of daarmee gelijkgestelde contacten kan penicilline-profylaxe (*feneticilline* 2 x dd 250 mg) overwogen worden.

Invasieve infecties: Bij een ernstige invasieve infectie (septische shock of ernstige necrose) dienen gezinsleden of daarmee gelijkgestelden (vb. in instellingen: bepaalde medebewoners en personeelsleden), profylactisch behandeld te worden gedurende 10 dagen. Er zijn 2 mogelijkheden: *clindamycine* (3 x dd 600 mg) of een combinatie van *penicilline V* of *feneticilline* (4 x dd 500 mg) met *rifampicine* (2 x dd 600 mg) gedurende de eerste 4 dagen.
Acuut reuma: Bij een waarschijnlijk reumatogene GAS dient bij gezinscontacten een keelwat afgenomen te worden en dienen dragers behandeld te worden. Eventuele keelklachten in het gezin dienen sneller behandeld te worden met antibiotica.
Na het doormaken van acuut reuma is profylactische behandeling met *benthazine benzylpenicilline* (1 x per 3-4 weken, 1.200.000 I.E. I.M.), *feneticilline* (2 x dd 250 mg) of *erythromycine* (2 x 250 mg) geïndiceerd om reactivatie te voorkomen. De duur van de profylaxe moet in geval van kleppathologie t.g.v. de ziekte levenslang zijn. Indien bij het acuut reuma artritis en niet carditis op de voorgrond stond moet minstens vijf 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 gegeven worden.

- *Immunisatie:*
  geen
- *Algemene preventieve maatregelen:*
  - Handhygiëne:
    - men dient zijn handen te wassen:
      - bij iedere zichtbare verontreiniging van de handen.
      - na niezen, snuiten en hoesten.
      - na het dragen van handschoenen.
      - na gebruik van het toilet.
      - vóór het aanraken of bereiden van voedsel.
      - vóór het eten en vóór het eten geven.
      - na het verschonen.
      - na contact met lichaamsvochten zoals sputum, faeces, urine, bloed, braaksel,…
      - na roken.
      - na het spelen in de zandbak.
    - de techniek van het handen wassen:
      - kraan opendraaien, zodanig dat de temperatuur van het water behaaglijk is voor de handen en het water flink stroomt.
      - maak de handen nat en voorzie ze vervolgens van een laag vloeibare zeep uit de zeephouder.
      - wrijf de handen gedurende 10 seconden over elkaar: vingertoppen, duimen en ook de gebieden tussen de vingers, en de polsen.
      - spoel af onder flink stromend water waarbij het water van boven af naar de vingertoppen toe moet vloeien.
      - droog de handen af met een (papieren) handdoek (ook tussen de vingers en t.h.v. de polsen).
      - sluit de kraan (met de papieren handdoek).
      - werp de gebruikte handdoek in de daarvoor bestemde container.
    - gebruik bij voorkeur papieren handdoeken. Indien dit niet mogelijk is dient de handdoek verschoond te worden als deze nat is, minimum éénmaal per dagdeel.

- Handdesinfectie: is niet nodig als de handen gereinigd kunnen worden. Indien er geen wastafel aanwezig is dient minimaal 3 ml handalcohol aangebracht te worden op droge handen (ook t.h.v. de vingertoppen, duimen, tussen de vingers en t.h.v. de polsen). Dan dienen de handen tegen elkaar gewreven te worden tot ze droog zijn.
- Wondjes op de handen dienen bedekt te worden met een waterafstotende pleister.
- Voor het snuiten enkel gebruik maken van papieren zakdoeken die meteen na gebruik weggegooid worden.
- Pasteurisatie of koken van melkprodukten.
- Desinfectie van goed gereinigde oppervlaktes kan met alcohol 70%. Alcohol is één van de weinige desinfectantia die geen potentieel toxisch residu achterlaat. Afspoelen na ontsmetting is dus niet nodig.

1.6 Public Health Laboratory Service (U.K.) (37)

- *Isolatie:*
  Impetigo: kinderen met impetigo-letsels mogen pas naar school terugkeren van zodra alle wondjes bedekt zijn met een dikke korst. Zonder antibiotica-behandeling blijft de patiënt infectieus gedurende verschillende weken, deze besmettelijkheid stopt echter 2 dagen na de start van een antibiotica-therapie.
  Roodvonk: Bij antibiotica-behandeling: 5 dagen. Kinderen die niet behandeld worden kunnen de verantwoordelijke streptokok meer dan 2 maanden herbergen…
  Faryngitis: geen
- *Preventieve maatregelen:*
  Ter preventie van impetigo dienen de vingernagels kort gehouden te worden, handen frequent gewassen te worden, persoonlijke of wegwerp-handdoeken gebruikt te worden en mogen de wondjes niet aangeraakt worden.

2. Vlaamse wetgeving

De verplichte aangifte van infectieziekten in de Vlaamse Gemeenschap wordt geregeld via het profylaxedecreet van 5 april 1995 en het uitvoeringsbesluit van 19 april 1995 (Belgisch Staatsblad, 14 en 19 juli 1995). De belangrijkste doelstelling hiervan is een snelle detectie van ziektegevallen en 'outbreaks', met het oog op het nemen van profylactische maatregelen en het verhinderen van uitbreiding. Een secundaire doelstelling is de registratie van gemelde gevallen, zodat de incidentie geschat kan worden en een trendanalyse mogelijk wordt. Groep-A streptokokkeninfecties vallen in Vlaanderen niet onder de meldingsplicht (78).

Het Decreet betreffende de Centra voor Leerlingenbegeleiding (1 december 1998) stelt dat de regering de maatregelen bepaalt om het ontstaan en de verspreiding van sommige besmettelijke aandoeningen tegen te gaan:

> **Art. 18.** 'Het centrum neemt initiatieven om de gezondheid, groei en ontwikkeling van leerlingen te bevorderen, te bewaken en te behouden. Dit impliceert naast de multidisciplinaire werking dat:
> 2° het centrum ten aanzien van de leerlingen maatregelen neemt om het ontstaan van sommige besmettelijke ziekten te beletten. De regering bepaalt hiertoe de maatregelen en legt het vaccinatieschema vast.
> 3° het centrum ten aanzien van de leerlingen en het schoolpersoneel profylactische maatregelen neemt om het verspreiden van besmettelijke ziekten tegen te gaan. De regering bepaalt hiervoor nadere regels.'

De te nemen maatregelen werden door de regering vastgelegd in het Besluit van de regering tot de bepaling van sommige opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding (17 maart 2000).

> **Art. 16.** 'Onverminderd de bepalingen van het decreet van 5 april 1995 (cfr. supra) betreffende de profylaxe tegen overdraagbare ziekten, neemt het centrum profylactische maatregelen ten overstaan van leerlingen en schoolpersoneel. Deze maatregelen zijn opgenomen in de bijlage van dit besluit. Het centrum informeert de directies van de scholen over deze maatregelen.'
> **Art. 17.** 'De bevoegde gezondheidsinspecteur wordt op de hoogte gebracht in de volgende gevallen:
> 1° als een ziekte wordt vastgesteld die opgenomen is in de nummers 1 tot en met 13 van de bijlage van dit besluit;
> 2° als de overwogen profylactische maatregelen het sluiten van de school omvat
> 3° als de profylactische maatregelen het nemen van monsters voor de opsporing van kiemdragers omvat
> In de gevallen vermeld in het eerste lid, 2° en 3° dient tevens de inspectie van de centra hiervan in kennis gesteld te worden.'

De Bijlage van het Besluit van 17 maart 2000 omschrijft de te nemen maatregelen (Bijlage 8) Voor de aandoeningen veroorzaakt door *groep A beta-hemolytische streptokokken ('onder meer scarlatina')* omvatten deze maatregelen meer specifiek:

- Dat de zieke leerling of personeelslid van de school verwijderd dient te worden tot minstens 2 dagen na het starten van een aangepaste antibiotica of tot minstens 14 dagen indien niet behandeld met antibiotica.
- Dat chemoprofylaxe aangewezen is bij contactpersonen.
- Algemene profylactische maatregelen:
    - contact opnemen met de gezondheidsinspectie binnen de 48 uur.
    - melden aan de ouders, medeleerlingen en personeel.
    - chemoprofylaxe aanbevolen wordt in bepaalde situaties; overleg met de gezondheidsinspectie is noodzakelijk.

Bij het voorkomen van *impetigo* op school dient de zieke verwijderd te worden tot na opdroging van de letsels. Er dienen geen maatregelen genomen te worden bij leerlingen of personeelsleden die thuis in contact komen met een patient met impetigo. Er dienen wel maatregelen genomen te worden om de verspreiding via collectief speelgoed te voorkomen.

Deel II: Eigen onderzoek

I. Enquête naar de gangbare procedures in de Vlaamse CLB's

1. De enquête

Het Ministerieel Besluit betreffende sommige opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding (17 maart 2000) preciseert in een Bijlage de procedure die moet gevolgd worden bij de melding van een reeks van besmettelijke aandoeningen (Bijlage 8). Deze richtlijnen, die een herwerkte versie zijn van de richtlijnen die in het verleden van toepassing waren in het Medisch Schooltoezicht, werden in de Bijlage heel bondig geformuleerd, met de bedoeling deze later in uitgebreide protocollen meer in detail te omschrijven.

Om inzicht te krijgen in wat er op dit vlak, in het verleden in het Medisch Schooltoezicht of recent in de Centra voor Leerlingenbegeleiding, ontwikkeld werd en op dit ogenblik gebruikt wordt, werd via een brief gepeild bij alle Vlaamse CLB-centra naar beschikbare richtlijnen, teksten en modelbrieven die zij gebruiken (Bijlage 9).

Deze brief werd verstuurd enkele dagen nadat een omzendbrief van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap (Afdeling Preventieve en Sociale Gezondheidszorg) rondgestuurd werd in opdracht van Minister Mieke Vogels (Vlaams Minister van Welzijn, Gezondheid en Gelijke Kansen) en Minister Marleen Vanderpoorten (Vlaams Minister van Onderswijs). De omzendbrief handelde over de toepassing van de profylactische maatregelen uit de Bijlage van het opdrachtenbesluit van 17 maart 2000. In deze omzendbrief werd de rol van de directeur, de gezondheidsinspecteur, de CLB-arts en de arbeidsgeneesheer verder verduidelijkt. In de brief werd reeds de doelstelling geopperd om in de nabije toekomst per aandoening meer gedetailleerde protocols op te stellen (Bijlage 10).

2. Resultaten

Hieronder volgt schematisch het resultaat van onze enquête betreffende de gangbare procedures bij melding van groep A beta-hemolytische streptokokken in de Vlaamse CLB's.

	TOTAAL	**Vrij CLB**	**Gemeen-schaps CLB**	**Gemeentelijk CLB**
Totaal aantal verstuurde brieven	**76 CLB's (137 brieven)**	46	24	6
Aantal verkregen antwoorden/CLB	**33**	27	4	2
Aantal antwoorden i.v.m. β-hemolytische streptokokken van groep A/CLB	**25**	21	3	1
Inhoud van de verkregen antwoorden:				
Aantal duidelijke protocols: impetigo	**1**	0	0	1
roodvonk	**1**	0	0	1
faryngitis	**1**	0	0	1
Schema gebaseerd op het Besluit(17/03/00)	**2**	1	0	1
Brief t.a.v. de schooldirectie betreffende de wettelijke maatregelen die van kracht zijn bij de profylaxe van besmettelijke aandoeningen, de rol van de directie bij de profylaxe, de lijst van te melden besmettelijke aandoeningen en informatie over de verwijdering van niet-immune zwangere leerkrachten uit het schoolmilieu bij bepaalde infectieuse ziekten.	**2**	2	0	0
Analoge brief t.a.v. de ouders	**1**	1	0	0
Modelbrief impetigo t.a.v. ouders van de besmette leerling	**2**	1	0	1
Modelbrief impetigo t.a.v. ouders van medeleerlingen van een besmette leerling	**19**	15	3	1
Modelbrief impetigo t.a.v. de schooldirectie	**1**	0	0	1
Modelbrief roodvonk t.a.v. de ouders van de besmette leerling	**1**	0	0	1
Modelbrief roodvonk t.a.v. ouders van medeleerlingen van de besmette leerling	**23**	19	3	1
Modelbrief roodvonk t.a.v. schooldirectie	**1**	1	0	0
	1	1	0	0

Modelbrief GAS-faryngitis t.a.v. de ouders van medeleerlingen van besmette leerlingen				
Inhoud van de modelbrieven t.a.v. ouders van medeleerlingen van een leerling besmet met impetigo:	**TOTAAL: 28**	**23**	**4**	**1**
Pathogenese	**5**	5	0	0
Klinisch beeld	**18**	14	4	0
Behandeling: Huidzalf	**4**	4	0	0
Antibiotica per os	**7**	7	0	0
Zalf en/of antibiotica per os	**3**	3	0	0
"Gepaste behandeling"	**1**	1	0	0
Aanbeveling om de huisarts te raadplegen bij etterende wondjes	**23**	20	3	0
Preventieve maatregelen:				
Ontsmetten van wondjes	**9**	9	0	0
Collectief speelgoed ontsmetten	**1**	0	0	Dettol
Regelmatig handen wassen	**9**	9	0	0
Nagels kortknippen	**4**	4	0	0
Niet krabben	**1**	1	0	0
Persoonlijke zakdoeken/ papieren zakdoeken	**4**	4	0	0
Persoonlijk beddengoed/ handdoeken gebruiken	**3**	3	0	0
Zwemverbod	**1**	1	0	0
Geïrriteerde plaatsen beschermen met verzorgende zalf	**1**	1	0	0
Besmetting melden op school	**3**	3	0	0
Aan het CLB of op school	**2**	0	2	0
Duur van de aanbevolen isolatie:				
'tot na genezing'	**6**	6	0	0
'tot opdroging van de letsels'	**5**	3	1	1
'tot na genezing of opdroging'	**3**	3	0	0
attest van de huisarts ndz.	**1**	0	1	0
geen isolatie ndz.	**1**	1	0	0
Inhoud van de modelbrieven t.a.v. de ouders van medeleerlingen van een leerling besmet met roodvonk:	**TOTAAL: 30**	**26**	**3**	**1**
Klinisch beeld	**7**	7	0	0
Behandeling:				
'aangepaste medicatie'	**3**	3	0	0
'antibiotica per os'	**8**	8	0	0
'aangepaste behandeling én antibiotica bij nauwe huiscontacten'	**1**	1	0	0
Incubatietijd	**2**	2	0	0
Duur van de aanbevolen isolatie				
'tot na genezing'	**3**	3	0	0
meer als 2 dagen na start AB	**1**	1	0	0
meer als 2 dagen na start AB of meer als 14 dagen indien géén AB genomen werden	**3**	3	0	0
meer als 3 dagen na start AB	**1**	0	0	1
Attest huisarts noodzakelijk	**1**	1	0	0

	TOTAAL: 30	26	3	1
Raadpleging bij de huisarts werd aanbevolen bij: bij koorts, keelpijn en/of huiduitslag	**19**	19	0	0
'bij de minste ziektetekens'	**1**	1	0	0
om na te gaan of er specifieke profylactische maatregelen (antibiotica) ndz zijn	**1**	1	0	0
keelpijn	**1**	1	0	0
keelpijn en koorts	**3**	3	0	0
keelpijn en huiduitslag	**1**	0	0	1
aangeboren hartafwijking: direct de arts raadplegen	**1**	1	0	0
hevige keelpijn, neusverkoudheid, exantheem, frambozentong, gezwollen en pijnlijke lymfelklieren van de kaakhoeken	**3**	0	0	3
Preventieve maatregelen:				
Huisarts raadplegen bij aandoeningen bij het kind waar preventieve antibiotica ndz. zijn	**2**	2	0	0
Preventief antibiotica bij huiscontacten of contactpersonen (leerlingen of schoolpersoneel in contact met de zieke thuis) met verhoogd risico	**1**	1	0	0
Medeleerlingen van een besmette leerling dienen goed geobserveerd te worden	**1**	0	0	1
Melding aan:				
CLB	**4**	4	0	0
CLB én gezondheidsinspectie	**1**	1	0	0
CLB en school	**3**	0	3	0

3. Bespreking

Er werden in het totaal 137 brieven verstuurd naar de verschillende vestigingen van 76 CLB's. Op 1 mei hadden 33 CLB's, wat overeenstemt met 42% van het totaal aantal aangeschreven CLB's, geantwoord op onze vraag naar de richtlijnen, teksten en modelbrieven die zij op hun Centrum gebruiken (57,2% van de aangeschreven vrije CLB's, 16,6 % van de Gemeenschaps-CLB's en 33,3% van de Gemeentelijke CLB's).

De reden waarom 58% van de CLB's niet geantwoord hebben is ons niet bekend. Misschien zijn ze het vergeten, of hadden ze tot nog toe geen tijd door het drukke werkschema? Misschien hebben ze geen protocols of modelbrieven in hun bezit (iets wat ons toch zou verwonderen)?
Bij CLB's met verschillende vestigingen werd naar elke vestiging een aparte brief verstuurd. Vaak kregen we slechts van één vestiging een antwoord terug. Of deze teksten dan ook gebruikt worden in de andere vestigingen is ons niet bekend.
Het is opvallend dat het percentage gemeenschaps-CLB's dat geantwoord heeft een stuk lager ligt dan bij de vrije en gemeentelijke CLB's.

Van 25 CLB's kregen we teksten terug die handelen over aandoeningen veroorzaakt door β-hemolytische streptokokken van groep A, meer bepaald over impetigo, roodvonk en/of faryngitis.
Opnieuw kunnen we ons de vraag stellen of de andere CLB's, die wel teksten opstuurden over andere besmettelijke aandoeningen maar niks over GAS-gerelateerde aandoeningen, dan geen modelbrieven over deze infecties in hun bezit zouden hebben. Of zijn ze *die* "vergeten" op te sturen (wat ons opnieuw weinig aannemelijk lijkt)?

Als we een analye maken van wat er ons nu aan richtlijnen en teksten teruggestuurd werd valt het op dat er, zowel voor de profylaxe van impetigo, van roodvonk als van streptokokkenfaryngitis, slechts 1 CLB (gemeentelijk CLB) duidelijke neergeschreven protocols in haar bezit heeft.

Als we kijken naar de inhoud van de modelbrief voor de ouders van medeleerlingen van een kind met impetigo kunnen ook hier belangrijke bemerkingen gemaakt worden: slechts in 5 van de 28 modelbrieven wordt de manier van besmetting naar anderen toe ('pathogenese') uitgelegd. Slechts 18 CLB's geven uitleg over het klinisch beeld van impetigo.
Wat de behandeling van impetigo betreft heeft men het in 7 brieven over 'antibiotica', in 3 brieven over 'antibiotica of huidzalf', en in slechts 2 brieven enkel over 'huidzalf', terwijl deze laatste behandeling de aan te bevelen behandeling is.
Ook de algemene preventieve maatregelen worden weinig aangehaald (cfr. tabel). Dit is opvallend, omdat mits het nemen van deze eenvoudige maatregelen, impetigo gemakkelijk kan voorkomen worden.
Door slechts 5 CLB's wordt de ouders gevraagd om het CLB of de school te verwittigen wanneer (ook) bij hun kind de diagnose impetigo gesteld wordt. Dit is nochtans belangrijke en zelfs noodzakelijke informatie in de investigatie van het probleem. Bij het optreden van clusters van impetigo is de behandeling van besmette personen immers anders dan bij individuen, en in die situatie moeten eventueel bijkomende handelingen gesteld worden (bv. bronopsporing).

Wat opvallend is bij de modelbrieven voor de ouders van medeleerlingen van een kind met roodvonk is dat slechts 8 CLB's vermelden dat antibiotica aangewezen zijn in de behandeling van roodvonk. Slechts 8 CLB's melden de noodzaak tot isolatie.
In deze brieven staan vaak maatregelen die zeer verregaand zijn en ouders waarschijnlijk nodeloos ongerust maken: 1 CLB beveelt chemoprofylaxe aan "*bij àlle contactpersonen, huiscontacten maar ook leerlingen of leden van het schoolpersoneel die thuis in contact komen met de zieke*"; 1 CLB vermeldt allerlei mogelijke ernstige verwikkelingen (nierontsteking, gewrichtsontsteking (acuut gewrichts-reuma), ontsteking van de hartkleppen); 1 CLB raadt de ouders aan de huisarts te raadplegen "*bij de minste ziektesymptomen*"; 1 CLB verwijst *alle* medeleerlingen van de besmette leerling naar de huisarts om na te gaan "of er geen specifieke profylactische maatregelen dienen genomen te worden"…
Opnieuw wordt door een eerder beperkt aantal CLB's (8) aan de ouders gevraagd om het Centrum en/of de school te verwittigen wanneer de diagnose 'roodvonk' bij hun kind gesteld zou worden.Daarenboven wordt slechts in één brief vermeld dat ook de gezondheidsinspectie van de roodvonkbesmetting op de hoogte gebracht moet worden. Dit is nochtans een verplichte maatregel, volgens de Bijlage van het Opdrachtendecreet van 17 maart 2000.

Een brief met enige uitleg over impetigo of roodvonk t.a.v. de schooldirecties is, voor beide ziektebeelden, slechts voorhanden in 1 CLB. Het is nochtans belangrijk om ook op school deze algemene hygiënische maatregelen toe te passen.

Slechts1 CLB had een brief klaarliggen voor het geval er in de school een faryngitis-epidemie zou optreden.

Conclusie

Er is een hoge nood aan duidelijke protocols i.v.m. de profyaxe van aandoeningen veroorzaakt door β- hemolytische streptokken van groep A. Ook aan de huidige modelbrieven kan heel wat veranderd worden. Uiteindelijk is er geen enkele brief die alle punten bevat waaraan een goede, duidelijke brief naar de ouders of directie toe zou moeten beantwoorden.

II. Maatregelen naar aanleiding van een concrete casus:

voorstel tot een PROTOCOL voor de Centra voor Leerlingenbegeleiding

Gebaseerd op de literatuurstudie over β-hemolytische streptokokken van groep A, op de aanbevelingen geformuleerd door de verschillende internationale instanties, op de gegevens bekomen uit de modelbrieven en teksten van de CLB's, op de Bijlage van het Uitvoeringsbesluit van 17 maart 2000 en op de omzendbrief van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap betreffende de toepassing van de profylactische maatregelen (cfr. supra), wordt een voorstel gedaan tot een protocol voor aandoeningen veroorzaakt door β-hemolytische streptokokken van groep A voor gebruik in de Centra voor Leerlingenbegeleiding:

Voorstel PROTOCOL:

1. Inschakelen van het communicatieluik
2. Inschakelen van de inspectiedienst
3. Weren van de patiënt
4. Contactonderzoek
5. Algemene hygienische maatregelen
6. Desinfectie
7. Chemoprofylaxe
8. Vaccinatie
9. Rapportage

1. Inschakelen van het communicatieluik

Indien er bij een kind of een personeelslid van de school, of bij een familielid van één van beiden, een infectie veroorzaakt door β-hemolytische streptokokken van groep A vastgesteld wordt, dient, conform de *Bijlage van het Besluit van 17 maart 2000*, de CLB-arts zo snel mogelijk op de hoogte gebracht te worden. Dit kan gebeuren door de ouders zelf, door de huisarts of door de directie van de school.
Het behoort tot de taak van de CLB-arts om dan de verdere noodzakelijke maatregelen te bepalen. De schooldirecteur kan in géén geval initiatieven nemen zonder overleg met de CLB-arts.

De verdere stappen die door de CLB-arts genomen moeten worden zijn afhankelijk van de aard van de streptokokkenziekte:

- Wanneer het gaat om *impetigo* (cfr. casus 2):
  - De schooldirecteur en de leerkracht dienen op de hoogte gebracht te worden en moeten ervoor zorgen dat de algemene hygiënische maatregelen genomen worden (cfr. infra).
  - De ouders van medeleerlingen dienen per brief op de hoogte gebracht te worden (Bijlage 11). Wanneer ook bij hun kind de diagnose 'impetigo' gesteld wordt, dienen zij dit te melden aan de CLB-arts of aan de schooldirecteur (die dan op zijn beurt het CLB verwittigt).
  - Bij meerdere gevallen van impetigo in één klas dient ook de gezondheidsinspectie op de hoogte gebracht te worden.
  - De CLB-arts neemt contact op met de arbeidsgeneesheer indien hij dit noodzakelijk acht (vermits de leerkracht valt onder de verantwoordelijkheid van de arbeidsgeneesheer).

- Wanneer het gaat om *roodvonk* (casus 1):
  - De schooldirecteur en de leerkracht dienen op de hoogte gebracht te worden en moeten ervoor zorgen dat de algemene hygiënische maatregelen genomen worden.
  - De ouders van medeleerlingen dienen per brief op de hoogte gebracht te worden (Bijlage 12). Wanneer ook bij hun kind de diagnose 'roodvonk' gesteld wordt, dienen zij dit te melden aan de CLB-arts of aan de schooldirecteur (die op zijn beurt de CLB-arts verwittigt).
  - De gezondheidsinspectie dient op de hoogte gebracht te worden.
  - De arbeidsgeneesheer dient gecontacteerd te worden.
  - Indien er aanwijzingen zijn voor een lokale stijging van de incidentie van roodvonk is het aangewezen de huisartsen hierover te informeren en hen aan te bevelen niet alleen alle gevallen van roodvonk te behandelen, maar tijdelijk ook álle gevallen van acute keelpijn met penicilline of clindamycine te behandelen. Indien mogelijk dient nadere typering van de streptokok te gebeuren.
  Typering kan de relatie tussen de gevallen bevestigen (of ontkennen) en maakt een inschatting mogelijk van de kans op het optreden van invasieve ernstige infecties, zodat sneller kan besloten worden tot ev. profylactisch behandelen van contacten.

- Wanneer het gaat om *'meerdere gevallen' van faryngitis* in één klas (casus 3):
  - De schooldirecteur en de leerkracht dienen op de hoogte gebracht te worden en moeten ervoor zorgen dat de algemene hygiënische maatregelen genomen worden:
  - De ouders van medeleerlingen dienen per brief op de hoogte gebracht te worden van de situatie (Bijlage 13). Daarenboven wordt aanbevolen om door de huisarts een keeluitstrijkje te laten nemen (cultuur), teneinde zo alle besmette kinderen of asymptomatische dragers te kunnen behandelen met antibiotica. Wanneer ook bij hun kind de diagnose 'streptokokken-faryngitis' gesteld wordt, dienen zij dit te melden aan de CLB-arts of aan de schooldirecteur (die op zijn beurt de CLB-arts verwittigt).
  - De gezondheidsinspectie dient op de hoogte gebracht te worden
  - De arbeidsgeneesheer dient gecontacteerd te worden.

- Wanneer het gaat om een kind met een *ernstige invasieve streptokokkenziekte* (casus 4):
  - De schooldirecteur en de leerkracht dienen op de hoogte gebracht te worden en moeten ervoor zorgen dat de algemene hygiënische maatregelen genomen worden.
  - De ouders van medeleerlingen dienen per brief op de hoogte gebracht te worden. Wanneer ook bij hun kind de diagnose van een aandoening veroorzaakt door groep A streptokokken gesteld wordt, dienen zij dit te melden aan de CLB-arts of aan de schooldirecteur (die op zijn beurt de CLB-arts verwittigt).
  - De gezondheidsinspectie dient op de hoogte gebracht te worden.
  - De arbeidsgeneesheer dient gecontacteerd te worden.
  - Bij *meerdere invasieve infecties* in één klas dient bij elke medeleerling de aanwezigheid van groep A streptokokken (keel, huidletsels,…) opgespoord te worden. Alle besmette kinderen en asymptomatische dragers dienen met antibiotica behandeld te worden (Bijlage 14).

2. Inschakelen van de inspectiedienst

Bij roodvonk, bij invasieve streptokokkenziekten of wanneer het gaat om een epidemische stijging van de incidentie van GAS-infecties dient de gezondheidsinspectie op de hoogte gebracht te worden. De inspecteur van gezondheid dient, in samenwerking met de CLB-arts, te zorgen voor een algemene inventarisatie van de gevallen. Via het bijhouden van gegevens omtrent de oorzakelijke GAS-serotypes, kan de situatie later geanalyseerd worden.
In samenspraak met de gezondheidsdienst kunnen de noodzakelijke profylactische maatregelen bepaald worden.

3. Weren van de patiënt

- Een patiënt die een GAS-infectie (faryngitis, tonsillitis, …) doormaakt of een bekend geworden asymptomatische drager dient uit de school weg te blijven tot minstens 48 uur na de start van een effectieve antibioticatherapie.
- Kinderen met impetigo kunnen pas terug naar school
  - als de blaasjes volledig opgedroogd zijn *of*
  - als de wonde goed bedekt is *of*
  - ten vroegste 48 uur na de start van de antibioticatherapie.
- Roodvonkpatiëntjes mogen pas de school opnieuw bezoeken
  - ten vroegste 48 uur na de start van antibioticatherapie *of*
  - wanneer er geen antibiotica genomen worden, blijft het kind mogelijk 2 à 3 weken besmettelijk. In dit geval kan het slechts terug school lopen als het klinisch volledig genezen is (doktersattest noodzakelijk !!).

4. Contactonderzoek

- Wanneer *niet-invasieve GAS-infecties* sporadisch optreden dient enkel bij symptomatische contacten een kultuur genomen te worden.
- Bij het *'epidemisch'* voorkomen van *roodvonk* in een klas dienen bij alle klasgenoten symptomen van vervelling of mogelijke huidletsels (impetigo) opgespoord te worden. Tevens wordt een kultuur (keeluitstrijkje) aanbevolen.
  Kinderen met vervellingstekens, impetigo of met een positief keeluitstrijkje hebben nog steeds baat bij een antibiotica-behandeling.
- Bij een *'epidemie'* van *impetigo* in de klas dienen alle kinderen onderzocht te worden op mogelijk besmette huidletsels.
- Bij een *'epidemie'* van *faryngitis* in de klas wordt een keeluitstrijkje (kultuur) aanbevolen bij alle medeleerlingen. Alle kinderen waarvan de kultuur positief blijkt te zijn (symptomatische én asymptomatische kinderen) dienen behandeld te worden met antibiotica.
  Bij *ernstige invasieve infecties* (Streptokokken Toxisch Shock Syndroom, necrotiserende fasciitis,…), *acuut reuma* en *acute glomerulonefritis* wordt een kultuur (keeluitstrijkje en ev. materiaal van huidlaesies) aanbevolen bij alle gezinsleden en daarmee vergelijkbare contacten (klasgenoten, leerkracht,…).

  Bij een positief resultaat dient een profylactische antibioticatherapie gestart te worden. De GAS-stammen dienen nader getypeerd te worden.

5. Algemene hygiënische maatregelen

Het toepassen van algemene hygiënische maatregelen kan de besmetting of verspreiding van pathogene organismen, waaronder groep A streptokokken vermijden:

- Frequent de handen wassen: na hoesten, niezen, snuiten, vóór de bereiding van voedsel en vóór het eten,…
- Wondjes dienen onmiddellijk ontsmet te worden en bedekt te worden.
- Bij een geïnfecteerde etterende wonde, al dan niet gepaard gaande met koorts, dient een arts geraadpleegd te worden.
- Melkprodukten dienen gekookt of gepasteuriseerd te worden.
- Voedsel dient klaargemaakt te worden nét voor het opdienen.
- Voedingswaren mogen slechts in kleine hoeveelheden, en op een voldoende lage temperatuur ingevroren worden.
- Het gebruik van speelgoedvoedsel moet indien mogelijk vermeden worden, daar dit speelgoed kinderen (ook de ouderen) aanzet om het in de mond te steken.
  Collectief speelgoed dat door kinderen in de mond gebracht wordt, dient regelmatig (dagelijks) ontsmet te worden.
- Voor het snuiten enkel gebruik maken van papieren zakdoeken die meteen na gebruik weggegooid worden.
- Specifieke maatregelen bij impetigo:
  - Nagels korthouden, niet krabben.
  - De wondjes niet aanraken.
  - Persoonlijke of wegwerp-handdoeken gebruiken.
  - Zwemverbod.

6. Desinfectie

Naar aanleiding van het voorkomen van een GAS-gerelateerde aandoening in de klas dient

- Een wonde of een met etter bevuild voorwerp gedesinfecteerd te worden.
- Speelgoed, dat door kinderen in de mond gebracht wordt, gewassen en ontsmet te worden.

Voor handdesinfectie dient minimaal 3 ml handalcohol aangebracht te worden op droge handen (ook t.h.v. de vingertoppen, duimen, tussen de vingers en t.h.v. de polsen). Dan dienen de handen tegen elkaar gewreven te worden tot ze droog zijn.
Desinfectie van goed gereinigde oppervlaktes kan met alcohol 70%. Alcohol is één van de weinige desinfectantia die geen potentieel toxisch residu achterlaat. Afspoelen na ontsmetting is dus niet nodig.

7. Chemoprofylaxe

- *Recidiverende impetigo*:
  Bij bewezen GAS-dragende gezinsleden of daarmee gelijkgestelde contacten wordt een antibiotica (penicilline)-profylaxe per os aanbevolen.

  Het eerste keuze preparaat is *Fenoxymethylpenicilline* per os gedurende 10 dagen
  Kinderen: 25000 IE/kg in 4 giften (Oracilline® -siroop, ofwel magistraal te bereiden: 120ml, 250 000 IE/ 5 ml).

Volwassenen: 2 miljoen IE per dag in 4 giften (Peni-Oral® , 15 compr.x 1 miljoen IE, 4 x 1/2 compr. per dag).
Een alternatief is *clometocilline*: (Rixapen®, 16 x 500 mg: 2 x 500 mg per dag).

Bij overgevoeligheid aan penicilline geeft men *erythromycine* per os:
Kinderen tot 3 jaar: 15 à 30 mg/kg/dag in 4 giften.
Kinderen van 3 tot 10 jaar: 125 mg, 4 maal per dag.
Volwassenen: 250 mg, 4 maal per dag.
Rekening houdend met de stijgende erythromycine-resistentie is het gebruik van een neomacrolide een goed alternatief.

- *Roodvonk*: Geen chemoprofylaxe noodzakelijk.

- *Invasieve infecties*:
  Bij een ernstige invasieve infectie dienen enkel die gezinsleden (of daarmee gelijkgestelden) met een positieve kultuur profylactisch behandeld te worden. De voorkeursbehandeling is hier: clindamycine (3 x dd 600 mg) of een combinatie van penicilline V of feneticilline (4 x dd 500 mg) met rifampicine (2 x dd 600 mg) gedurende 4 dagen.

- *Acuut reuma*:
  Bij gezinscontacten (en daarmee gelijkgestelde contacten) dient een keeluitstrijkje afgenomen te worden. GAS-dragers dienen behandeld te worden. Keelklachten in het gezin dienen ook sneller antibiotisch behandeld te worden.

8. Vaccinatie

- Een vaccin gericht tegen de meest voorkomende serologische types van groep A streptokokken op voorschoolse leeftijd toedienen zou een belangrijke stap zijn in de preventie van veel voorkomende streptokokken-faryngitiden en hun complicaties, en van de zeldzamere invasieve, levensbedreigende vormen. Dit vaccin is momenteel echter nog niet beschikbaar.

9. Rapportage

Ten einde een efficiënte bestrijding van GAS-infecties op basis van geïntegreerde epidemiologische gegevens te bevorderen, lijkt de rapportering van deze infecties bij leerlingen door de CLB's niet alleen wenselijk maar ook noodzakelijk.

Enkele bemerkingen bij het protocol

- Ouders dienen op de hoogte te zijn van de lijst van besmettelijke aandoeningen waarvoor een melding aan het CLB (en ev. aan de gezondheidsinspectie) noodzakelijk is. Het verdient daarom de aanbeveling om elk kind in het begin van het schooljaar een brief mee te geven naar huis met daarin de lijst van besmettelijke ziekten die aan het CLB gemeld moeten worden. Ook de huisartsen dienen deze lijst in hun bezit te hebben. Bij besmettelijke ziekten die voorkomen op de lijst, maar waarvoor er geen verplichte melding aan de gezondheidsinspectie bestaat (vb. impetigo, mollusca,…), wordt het CLB zelden verwittigd, waardoor de verdere verspreiding van de ziekte reëel is…

- Het kan nuttig zijn om vanuit het CLB de schooldirectie te informeren over de wettelijke maatregelen die van kracht zijn bij de profylaxe van besmettelijke aandoeningen, teneinde een vlotte communicatie te bewerkstelligen.

- Vermits er in de literatuur over bepaalde gegevens onenigheid heerst zal het noodzakelijk zijn om bij de definitieve opstelling van het protocol bepaalde definities en regels *'via consensus'* vast te leggen. Bijvoorbeeld:
    - Vanaf wanneer spreekt men van *'epidemisch'* voorkomen van faryngitis/impetigo/roodvonk in een gesloten gemeenschap? In de literatuur wordt daarover niet veel teruggevonden. Enkel de Landelijke Coördinatie-structuur Infectiebestrijding in Nederland vermeldt als 'epidemisch voorkomen van roodvonk in de klas' > 3 gevallen per maand.
    - Over de duur van de besmettelijke periode wordt in de literatuur geen consensus bereikt. Sommige bronnen vermelden dat een patiënt met impetigo of faryngitis vanaf 24 uur na de aanvang van een antibiotische behandeling niet meer besmettelijk is (17), anderen spreken echter over een besmettelijke periode van 2 à 3 dagen na de aanvang van de antibioticatherapie (1). Verder onderzoek hieromtrent is nodig. De duur van verwijdering uit de school dient dus ook via consensus vastgesteld te worden.

- In de literatuur wordt bij roodvonk geen chemoprofylaxe noodzakelijk geacht, in tegenstelling tot wat staat in de Bijlage van het Besluit van 17 maart 2000.
  Hierbij aansluitend kunnen we ons afvragen of het nog noodzakelijk is dat er voor elk individueel geval van roodvonk een meldingsplicht blijft bestaan.

- Verder onderzoek dient te gebeuren omtrent het verband tussen varicella-infecties en het voorkomen van ernstige invasieve GAS-ziekten bij kinderen. Indien ook bij ons een duidelijke incidentiestijging van invasieve streptokokkenziekten secundair aan een varicellainfectie te zien is, dient een algemene varicella-vaccinatie overwogen te worden.

Samenvatting en besluit

Het Ministerieel Besluit betreffende de opdrachten van de Centra voor Leerlingenbegeleiding (17 maart 2000) preciseert in een bijlage de procedure die moet gevolgd worden bij melding van bepaalde besmettelijke aandoeningen, zoals groep A beta-hemolytische streptococceninfecties. Deze richtlijnen worden bondig en soms vaag geformuleerd. De vraag naar een duidelijke geüniformiseerde aanpak, gebaseerd op de meest recente gegevens, is groot. Daarom wil de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg in overleg met de Administratie Gezondheidszorg (waaronder de Gezondheidsinspectie) een ontwerp voor protocol voorbereiden, waarin de verantwoordelijkheden van de verschillende betrokken instanties duidelijk vastgelegd worden. Dit ontwerp kan dan na ruim overleg met CLB-medewerkers en de Administratie Gezondheidszorg als basis dienen voor het definitieve protocol.

Groep A streptokokken zijn verantwoordelijk voor een complex geheel van aandoeningen: lokale infecties, suppuratieve complicaties, laattijdige niet-suppuratieve complicaties zoals acuut reuma en acute glomerulonefritis (hoge morbiditeit), en ernstige invasieve infecties (hoge mortaliteit). De complexiteit van deze GAS-gerelateerde aandoeningen schuilt daarenboven in het grote aantal verschillende serotypes, en de verscheidenheid aan virulentiefaktoren. Recente literatuurgegevens suggereren matigheid in het gebruik van antibiotica bij de behandeling van groep A streptokokkeninfecties: correcte diagnostiek middels klinisch onderzoek en de klassieke keelwissertechniek is moeilijk; daarenboven is de prevalentie van acuut reuma en acute glomerulonefritis na een streptokokkeninfectie enerzijds, en het voorkomen van ernstige invasieve infecties anderzijds momenteel uiterst laag. Nieuwe denkpistes in het wetenschappelijk onderzoek hieromtrent gaan vooral in de richting van de ontwikkeling van een breed protectief vaccin, voornamelijk gebaseerd op de antigeniciteit van de voor de verschillende serotypes specifieke M-proteïnes.

Een algemeen protocol aangaande de procedure die dient gevolgd te worden bij het voorkomen van groep A streptokokken bij leerlingen, dient in elk geval uit te gaan van enkele grondregels. De schooldirecteur, leerkracht en de ouders van medeleerlingen moeten door het CLB op de hoogte gebracht worden van de situatie. In welbepaalde gevallen dient ook de gezondheidsinspectie en ev. de arbeidsgeneesheer te worden ingelicht.
Specifieke maatregelen, zoals het verwittigen van de lokale huisartsen, het nemen van keeluitstrijkjes voor kultuur, het weren van besmette kinderen van school, of ev. het instellen van een antibiotica-behandeling bij besmette medeleerlingen of asymptomatische dragers, kunnen worden gegeven bij de verschillende manifestaties van GAS-infecties.
Algemene hygiënische maatregelen ter preventie van streptokokkeninfecties dienen te worden aangemoedigd.
Chemoprofylaxe is van belang bij welbepaalde aandoeningen.

Ten einde de prevalentie van GAS-infecties in Vlaanderen in kaart te brengen en zodoende de efficiënte bestrijding van deze infecties te bevorderen op basis van een geïntegreerde epidemiologische gegevens, lijkt rapportering van GAS-infecties bij leerlingen door de CLB's niet alleen wenselijk maar ook noodzakelijk.

Nawoord

Aandachtspunten naar de toekomst in verband met groep A streptokokkeninfecties zijn vooral gericht op een wetenschappelijke onderbouwing van een adequaat antibioticabeleid, en op verder onderzoek naar een multivalent vaccin. Het is nog niet geheel duidelijk in hoeverre antibiotica-gebruik nuttig kan zijn in de preventie van lokale suppuratieve ontwikkelingen.
Naast de ontwikkeling van een breed protectief vaccin gericht tegen verschillende serotypes van groep A streptokokken wordt ook gedacht aan varicella-vaccinatie.
De recente vermoedelijke toename in incidentie van acuut reuma dient te worden gespecifieerd.
Tenslotte dient ook verder epidemiologisch onderzoek te gebeuren met betrekking tot het belang van chemoprofylaxe bij huiscontacten van patiënten met roodvonk of invasieve streptokokkeninfecties. Voorafgaand aan deze studies verdient het in elk geval aanbeveling om binnen de schoot van het overleg-orgaan van het VWVJ, de CLB's en de Administratie Gezondheidszorg een consensus te bereiken over essentiële begrippen als "isolatieduur" en "epidemie".

Literatuur

1. Landelijke Coördinatiestructuur Infectiebestrijding. Draaiboek hygiënemaatregelen in kindercentra. Den Haag, 2000.
2. Katz AR, Morens DM. Severe Streptococcal Infections in Historical Perspective. Clin Infect Dis 1992; 14: 298-307.
3. Stevens DL. Invasive Group A Streptococcus Infections. Clin Infect Dis 1992; 14: 2-13.
4. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13(3): 470-511.
5. Stollerman GH. Streptococcus pyogenes (group A Streptococci). *in* Infectious diseases (Gorbach, Bartlett, Blacklow), 2e editie, 1999: 1703-1719.
6. Guzman CA, Talay SR, Molinari G, Medina E, Chhatwal GS. Protective Immune Response against Streptococcus pyogenes in Mice after Intranasal Vaccination with the Fibronectin-Binding Protein SfbI. J Infect Dis 1999; 179: 901-6.
7. Dale JB, Chiang EY, Liu S, Courtney HS, Hasty DL. New protective antigen of group A streptococci. J Clin Invest 1999; 103: 1261 - 1268.
8. Bessen DE, Fischetti VA.. Vaccines against streptococcus pyogenes infections *in* New Generation Vaccines (Levine MM, Woodrow G, Kaper JB, Cobon GS), 2e editie, 1999: 783-802.
9. Dale JB. Group A streptococcal vaccines. Infect Dis Clin North Am 1999; 13(1): 227-243.
10. McCormick JK, Tripp TJ, Olmsted SB, Matsuka YV, Gahr PJ, Ohlendorf DH, Schlievert PM. Development of Streptococcal Pyrogenic Exotoxin C Vaccine Toxoids That Are Protective in the Rabbit Model of Toxic Shock Syndrome. J Immunol 2000; 165: 2306-2312.
11. Roggiani M, Stoehr JA, Olmsted SB, Matsuka YV, Pillai S, Ohlendorf DH, Schlievert PM. Toxoids of Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A Are Protective in Rabbit Models of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. Infect Immun 2000; 68(9): 5011-5017.
12. Mascini EM, Jansze M, Schellekens JFP, Musser JM, Faber JAJ, Verhoef-Verhage LAE, Schouls L, van Leeuwen WJ, Verhoef J, van Dijk H. Invasive Group A Streptococcal Disease in The Netherlands: Evidence for a Protective Role of Anti-Exotoxin A Antibodies. J Infect Dis 2000; 181: 631-638.
13. Benenson AS. Streptococcal Diseases caused by group A (beta-hemolytic) streptococci ICD-9 034, 035, 670; IDC-10 A49.1, Jo2.0, A38, L01.0, A46, 085 *in* Control of Communicable Diseases Manual, 16e editie, 1995: 438-445.
14. Schwartz B, Flacklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of Group A streptococcal infection in the USA. Lancet 1990; 336: 1167-1171.
15. Carlson YJB, Kondagunta A, Cleary PP. Intranasal Immunization with C5a Peptidase Prevents Nasopharyngeal Colonization of Mice by the Group A Streptococcus. Infect Immun 1997; 65(6): 2080-2087.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid Molecular Genetic Subtyping of Serotype M1 Group A Streptococcus Strains. Emerging Infectious Diseases 1999; volume 5: 2.
17. American Academy of Pediatrics, the Committee on Infectious Diseases. Group A Streptococcal Infections *in* Red Book, 25e editie, 2000: 526-536.
18. National Health Service, U.K.: http://www.prodigy.nhs.uk
19. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infections: the past, present and future. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 561-566.
20. Gillespie SH, Failure of penicillin in Streptococcus pyogenes pharyngeal infection. Lancet 1998; 352: 1954-1956.
21. Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, *prtF1*, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. Lancet 1998; 352: 1974-1977.

22. Chapel H, Haeny M, Misbah S, Snowder N. Bacteria as superantigens *in* Essentials of Clinical Immunology, 4e editie, 1999.
23. Roitt I, Brostoff J, Male D. Antigen-specific activation of lymphocytes involves the specific receptors on T and B cells *in* Immunology, 4e editie, 1996: 8.7-8.8.
24. Arad G, Levy R, Hillman D, Kaempfer R. Superantigen antagonist protects against lethal shock and defines a new domain for T-cell activation. Nat Med 2000; 6(4): 414-421.
25. Proft T, Moffatt SL, Weller KD, Paterson A, Martin D, Fraser JD. The Streptococcal Superantigen SMEZ Exhibits Wide Allelic Variation, Mosaic Structure, and Significant Antigenic Variation. J Exp Med 2000; 91(10): 1765-1776.
26. Dale JB, Washburn RG, Marques MB, Wessels MR. Hyaluronate Capsule and Surface M Protein in Resistance to Opsonization of Group A Streptococci. Infect Immun 1996; 64(5): 1495-1501.
27. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of Streptococcal M Proteins that evoke Antibodies that Cross-react with Human Brain. J Immunol 1993; 151(5): 2820-2828.
28. Dale JB, Beachy EH. Multiple Heart-Cross-Reactive Epitopes of Streptococcal M-proteins. J Exp Med 1985; 161: 113-122.
29. Descheemaeker P, Van Loock F, Hauchecorne M, Vandamme P, Goossens H. Molecular characterisation of group A streptococci from invasive and non-invasive disease episodes in Belgium during 1993-1994. J Med Microbiol 2000; 49: 1-5.
30. Eriksson BKG, Andersson J, Holm SE, Norgen M. Invasive Group A Streptococcal Infections: T1M1 Isolates Expressing Pyrogenic Exotoxins A and B in Combination with Selective Lack of Toxin-Neutralizing Antibodies Are Associated with Increased Risk of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. J Infect Dis 1999; 180: 410-418.
31. Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kin MH, Hauser AR, Schlievert PM. Clonal basis for resurgence of serious Streptococcus pyogenes disease in the 1980s. Lancet 1992; 339(8792): 518-521.
32. De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn (Proefschrift). Gent: Universiteit, 1990.
33. Basma H, Norrby-Teglund A, Guedez Y, McGeer A, Low DE, El-Ahmedy O, Schwartz B, Kotb M. Risk Factors in the Pathogenesis of Invasive Group A Streptococcal Infections: Role of Protective Humoral Immunity. Infect Immun 1999; 67(4): 1871-1877.
34. Hertzberger-Ten Cate R, Dijkmans BAC. Post-streptokokkenziektenbeelden, in het bijzonder bij kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139 (3): 116-118.
35. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB. The Genetics of Reumatic Fever: Relationship to Streptococcal Infection and Autoimmune Disease. J Rheumatol 1991; 18: 1-5.
36. Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A Beta-hemolytic Streptococcal Bacteriemie: Historical Overview, Changing Incidence, and Recent Association With Varicella. Pediatrics 1995; 96(3): 428-433.
37. Public Health Laboratory Service, U.K.: http://www.phls.co.uk
38. The American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of reumatic fever: Jones Criteria, 1992 Update. JAMA 1992; 268(15): 2069-2073.
39. Rasmussen JE. The relationship between infection with group A beta-hemolytic streptococci and the development of psoriasis. Pediatr Infect Dis J, 2000; 19: 151-154.
40. Bisno. Group A Streptococcal Infections *in* Harrison's Principles of Internal Medecin, 12e editie, 1991: 563-567.
41. Verburgh CA, Hendriks WDH, Ligthart J, Berghout A.. Necrotiserende fasciitis door beta-hemolytische streptokokken uit groep A. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137(12): 607-609.
42. Daley AJ, Atkinson M, Nallusamy R. Group A streptococcal myositis. J Paediatr Child Health 1999; 35: 588-590.
43. Dofferhoff ASM, Sporken JMJ. Toxische-shocksyndroom in het kraambed door β-hemolytische streptokokken uit groep A. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137(12): 609-612.

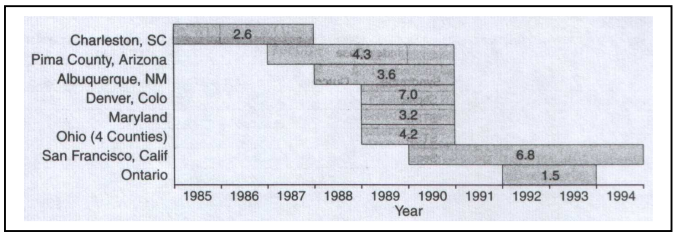
44. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in Bacteremic Infection Due to Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus), 1986-1995. EID volume 2: 1.
45. Centers for Disease Control and Prevention, V.S.: http://www.cdc.gov
46. Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem? J Antimicrob Chemother 2000; 45 suppl: 13-21.
47. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. Lancet 1990; 336: 1167-1171.
48. The Working Group on Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections. Prevention of Invasive Group A Streptococcal Disease Among Household Contacts of Case-Patients: Is Prophylaxis Warranted? JAMA 1998; 279(15): 1206-1210.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Invasive Group A Streptococcus Associated with Varicella in a Childcare Center --Boston, Massachusetts, 1997. MMWR 1997; 46(40): 944-949.
50. Falck G, Kjellander J. Outbreak of group A streptococcal infection in a day-care center. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 914-919.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis Among U.S. Air Force Trainees -- Texas, 1988-1989. MMWR 1990; 39(1): 11-12.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial Group A Streptococcal Infections Associated with Asymptomatic Health-Care Workers-- Maryland and California, 1997. MMWR 1999; 48(8): 163-
53. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J *et al.* Invasive Group A Streptococcal Infections in North Carolina: Epidemiology, Clinical Features, and Genetic and Serotype Analysis of Causative Organisms. J Infect Dis 1997; 176: 992-1000.
54. Shouichi O, Okada K, Mitsui K, Aoki T, Ueda K.. Outbreaks of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngitis in Children: Correlation of Serotype T4 with Scarlet Fever. Scand J Infect Dis 1992; 24: 599-605.
55. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic Analysis of Group A Streptococcal Serotypes Associated with Severe Systemic Infections, Rheumatic Fever or Uncomplicated Pharyngitis. J Infect Dis 1992; 166: 374-382.
56. Goossens H. Prevalence of antibiotic resistance in Belgium: Streptococcus pyogenes. Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2000; 62(5): 439-69
57. Goossens H, Sprenger MJW. Community acquired infections and bacterial resistence. BMJ 1998; 317: 654-657.
58. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erytromycine resistance of Group A streptococci in Japan. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1075-1078.
59. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Surveillance van infectieuse aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 1999 + epidemiologische trends 1983-1998.
60. De Meyere M, Matthys J. Acute keelpijn, aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. WVVH,1999.
61. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. and the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and Prevention of Rheumatic Fever: A Statement for Health Professionals.Pediatrics 1995; 96(4): 758-764.
62. Centor RM. Strategies for Treating Sore Throat in Adults. J Fam Pract 1987; 25(4): 335-336.
63. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of Inoculum Size and Sampling Effect in Papid Antigen Detection for Diagnosis of Streptococcus pyogenes Pharyngitis. J Clin Microbiol 2000; 38(1): 279-281.
64. Jansen JH, Janssen M, Geurts MAW, Katchaki JN. Acuut gewrichtsreuma of post-streptokokken-reactieve artritis: een onverwachte opleving in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139(3): 105-107.

65. De Meyere M, Mervielde I, Bogaert M. Nut van antibiotica bij acute keelpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 314-318.
66. Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. BMJ 1997; 314: 722-727.
67. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 275-281.
68. Adam D, Scholtz H, Helmerking M. Short-Course Antibiotic Treatment of 4782 Culture-Proven Cases of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis and Incidence of Poststreptococcal Sequelae. J Infect Dis 2000; 182: 509-516.
69. Van De Lisdonck EH. Adviezen bij keelpijn. Huisarts Wet1997; 40(3): 106-109.
70. The Sandfort Guide to Antimicrobial Therapy uitgegeven door Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. 13e uitgave, 1999-2000.
71. Basma H, Norrby-Teglund A, Mc Geer A *et al.* Opsonic Antibodies to the surface M Protein of Group A Streptococci in Pooled Normal Immunoglobulins (IVIG): Potential Impact on the Clinical Efficacy of IVIG Therapy for Severe Invasive Group A Streptococcal Infections. Infect Immun 1998; 66(5): 2279 - 2283.
72. Dale JB. Multivalent group A streptococcal vaccine designed to optimize the immunogenicity of six tandem M protein fragments. Vaccine 1999; 17: 193-200.
73. Fluckiger U, Jones KF, Fischetti VA.. Immunoglobulins to Group A Streptococcal Surface Molecules Decrease Adherence to and Invasion of Human Pharyngeal Cells. Infect Immun 1998; 66(3): 974-979.
74. Goodfellow AM, Hibble M, Talay SR, Kreikemeyer B, Currie BJ, Sriprakash KS, Chhatwal GS. Distribution and Antigenicity of Fibronectin Binding Proteins (SfbI and SfbII) of Streptococcus pyogenes Clinical Isolates from the Northern Territory, Australia. J Clin Microbiol 2000; 38(1): 389-392.
75. Kapur V, Maffei JT, Greer RS, Li LL, Adams GJ, Musser JM. Vaccination with extracellular cysteïne protease (interleukin-1 beta convertase) protects mice against challenge with heterologous group A streptococci. Microb Pathog 1994; 16(6): 443-50.
76. Stalhammar-Carlemalm M, Areschoug T, Larsson C, Lindahl G. Cross-protection between Group A and Group B Streptococci Due to Cross-Reacting Surface Proteins. J Infect Dis 2000; 182: 142-149.
77. Kind en Gezin. Infectieklapper voor kinderdagverblijven. 2000; Pag 28-29.
78. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid: http://www.wvc.vlaanderen.be

Bijlage 1: Groep A streptokokken-adhesines en hun gastheerreceptoren: (4)

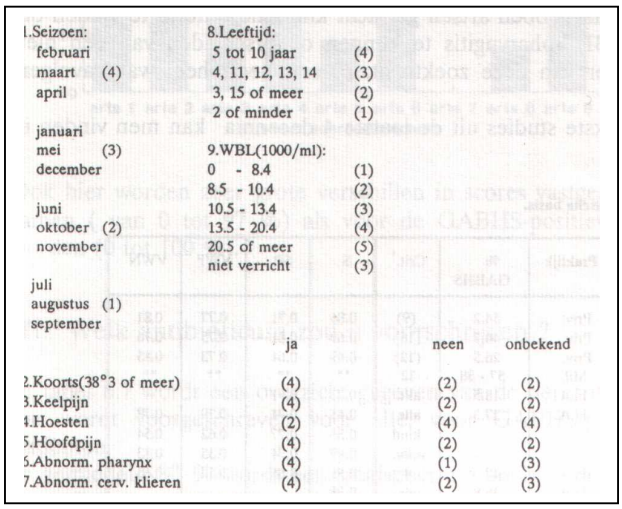
Adhesine	***Gastheerreceptor***
Lipoteichoïc acid	Epitheliale cel/ fibronectine receptor
M-proteïne	Hep-2 cellen, keratinocyten/ CD46- receptor/ H-factor
Proteïne F/ SfbI	Epitheliale cel/ fibronectine/ CD46-receptor op keratinocyten
Fibronectine bindingsproteïnen (FBP54)	Fibronectine/ fibrinogeen
Glyceraldehyde-3-fosfaat dehydrogenase	Faryngeaal epitheel/ fibronectine/ proteïnen in het cytoskelet/ plasminogeen-plasmine
Fibronectine-bindingproteïne (29 kDa)	Fibronectine
Vitronectine-bindingproteïne	Vitronectine
70-kDa galactose-bindingsproteïne	Galactose
Collageen bindingsproteïne	Collageen

Bijlage 2: Geschatte incidentie van invasieve GAS-infecties in verschillende surveillance-gebieden in de V.S. (48)



Schattingen van de incidentie van invasieve groep A streptokokken-ziekten per surveillance-gebied en per jaar (aantal gevallen/ 100.000/jaar)

Bijlage 3: De scorekaart voor GAS (Breese) (32)



1.Seizoen:	8.Leeftijd:		
februari	5 tot 10 jaar	(4)	
maart (4)	4, 11, 12, 13, 14	(3)	
april	3, 15 of meer	(2)	
	2 of minder	(1)	
januari			
mei (3)	9.WBL(1000/ml):		
december	0 - 8.4	(1)	
	8.5 - 10.4	(2)	
juni	10.5 - 13.4	(3)	
oktober (2)	13.5 - 20.4	(4)	
november	20.5 of meer	(5)	
	niet verricht	(3)	
juli			
augustus (1)			
september			

	ja	neen	onbekend
2.Koorts(38°3 of meer)	(4)	(2)	(2)
3.Keelpijn	(4)	(2)	(2)
4.Hoesten	(2)	(4)	(4)
5.Hoofdpijn	(4)	(2)	(2)
6.Abnorm. pharynx	(4)	(1)	(3)
7.Abnorm. cerv. klieren	(4)	(2)	(3)

Bijlage 4: Antibiotica: aanbevelingen

Standaard WVVH (60)	*Fenoxymethylpenicilline (penicilline V)* *Clomethocilline*	Kind: 25.000IE/kg in 4 giften; Volw: 2 milj. IE/dag in 4 giften Volwassene: 2x 500mg/dag	7 dagen	Erythromycine of een neomacrolide
LCI (Nederland) (34)	*Penicilline V* *Feneticilline* *Penicilline G* *amoxycilline*	4 x 500mg/dag 4 x 500mg/dag 1 à 2 miljoen IE, 4-6 x per dag 500-750mg, 4-6 x per dag	10 dagen	Neomacrolide of lincomycinen (*erythromycine* of *clindamycine*)
American Public Health Association (13)	*Benzathine penicilline G* *Penicilline G* *Penicilline V*		10 dagen	*Erythromycine* (*Clindamycine* *Cefalosporine*)
American Academy of Pediatrics (17)	*Penicilline V* *Benzathine penicilline G (BPG)* *BPG + procaine penicilline*	Kind: 400.000 IE (250mg) 2 à 3x/d Volwassene: 2 à 3x 500mg/d Kind <27 kg: éénmalig 600.000 IE I.M. Kind > 27kg en volwassenen: éénmalig 1.200.000 IE I.M. Éénmalig 900.000 IE BPG + 300.000 IE procaïne penicilline G	10 dagen	*Erythromycine-stolaat*: 20-40 mg/kg/d in 2 tot 4 dosissen *Erythromycine-ethyl-succinaat:* 40 mg/kg/d in 2 tot 4 dosissen De maximale dosis is 1g/d *Clarithromycine* (10d) *Azithromycine* (5d) *1e generatie cefalosporine* (CAVE: 15% van de patienten die resistent zijn aan penicillines zijn dit ook aan cefalosporines!)
The Sanfort Guide to Antimicrobial Therapy (70)	Faryngitis/tonsillitis: *Peni G* Recurrente acute otitis media: *Sulfadiazine* of een ander *sulfonamide*	 100mg/kg/d p.o.		*Cetazoline* *Clindamycine* *Vancomycine* *(Neo)macrolide(*)* *Azithromycine*
The American Heart Association (61)	*Penicilline V* *Benzathine penicilline G*: bij slechte compliance, bij hoger risico op complicaties	Kind: 250mg 3x/dag (40mg/kg per dag, in 3 dosissen) Volwassenen: 500mg, 2 à 3x per dag 600.000 I.E. I.M. bij ≤27kg; 1.200.000 I.E. I.M. bij > 27kg	10 dagen éénmalig	*Erytromycine-estolaat* 20-40 mg/kg/dag in 2-4 dosissen(max 1g/dag), 10 dagen Of *Erytromycine-ethylsuccinaat:*40mg/kg per dag in 2-4 dosissen (max 1g/dag), 10 dagen (*azitromycine:*1e dag 500mg in 1 inname, daarna 250mg gedurende 4 dagen)

(*)Clarithromycine, dirithromycine, erythromycine, miocamycine, roxithromycine

Bijlage 5: Indicaties voor de profylaxe van bacteriële endocarditis:

Tandprocedures en endocarditis profylaxe:

AANBEVOLEN (1)	***NIET AANBEVOLEN***
Tandextracties	Herstellende tandheelkunde (2); (3)
Periodontale ingrepen, inclusief operatie, verwijderen van tand-steen, onderzoek en routineonderhoud	Bijregelen van orthodontische materiaal
Plaatsing van een tandimplant en herimplantatie na avulsie van een tand	Lokale injectie met een anestheticum (niet intra-ligamentair)
Endodontische ingrepen (via tandkanaal) voorbij de apex	Endodontische behandeling
Subgingivale plaatsing van antibiotica-vezels of -strips	Fluoridebehandelingen
Initiële plaatsing van orthodontische plaatjes (maar niet bij blokjes)	Postoperatief verwijderen van suturen
Intraligamentaire lokale anestheticum injectie	Het nemen van tand-impressies
Profylactisch schoonmaken van de tanden of implanten waarbij een bloeding verwacht wordt.	Het nemen van orale radiografieën
	Plaatsing van verwijderbare prostho-dontisch of orthodontisch materiaal
	Wisselen van de (melk)tanden

(1)aanbevolen bij patiënten met een hoog of matig hoog cardiaal risico
(2) herstel van cariesholten en terugplaatsen van ontbrekende tanden
(3) wanneer een significante bloeding verwacht wordt, kan toch overwogen worden om een antibioticaprofylaxe te starten

Aanbevelingen van 'The American Heart Association', 1997 (17)

Andere procedures en endocarditis profylaxe:

AANBEVOLEN	***NIET AANBEVOLEN***
Respiratoire tractus	
Tonsillectomie, adenoïdectomie, beide	Endotracheale intubatie
Operaties t.h.v. de respiratoire mucosa	Bronchoscopie met een flexiebele broncho-scoop, met of zonder biopsie-name
Bronchoscopie met een rigiede bronchoscoop	Plaatsen van diabolo's
Gastro-intestinale tractus	
Sclerotherapie bij oesophagale varices	Transoesophagale echocardiografie
Dilatatie van een oesophagale strictuur	Endoscopie, met of zonder biopsie-name
Endoscopische retrograde cholangiografie bij een galblaasobstructie	
Operatie t.h.v. de galwegen	
Operaties t.h.v. de intestinale mucosa	
Urogenitale tractus	
Prostaatchirurgie	Vaginale hysterectomie
Cystoscopie	Vaginale bevalling
Urethra-dilatatie	Keizersnede
	T.h.v. niet geïnfecteerd weefsel:urethrale catheterisatie, dilatatie en currettage van de uterus, therapeutische abortus, sterilisatie-procedures, plaatsing of verwijdering van een spiraaltje
Andere	
	Hartcatheterisatie, inclusief ballon-angioplastie
	Plaatsing van pacemaeker, geïmplanteerde defibrillator of coronaire stents
	Incisie of biopsie van ontsmette huid
	Circumcisio

Aanbevelingen van 'The American Heart Association', 1997 (17)

Bijlage 6: Profylaxe-schema :

Endocarditis -profylaxe bij tandprocedures of ingrepen t.h.v. de mond, de oesophagus of de respiratoire tractus:

SITUATIE	*ANTIBIOTICUM*	*DOSIS*
Algemene chemoprofylaxe	Amoxicilline	Volw.: 2 g; Kind: 50mg/kg; per os 1 uur voor de ingreep
Onmogelijk om antibiotica per os in te nemen	Ampicilline	Volw.: 2 g; kind: 50 mg/kg; intramusculair of intraveneus; binnen de 30 minuten voor de ingreep
Penicilline-allergie	Clindamycine *of* Cephalexine of cefadroxil (*) *of* Azithromycine of clarithromycine	Volw.: 600 mg; kind: 20 mg/kg; per os 1 uur voor de ingreep Volw.: 2 g; kind: 50 mg/kg; per os 1 uur voor de ingreep Volw.: 500 mg; kind: 15 mg/kg per os 1 uur voor de ingreep
Penicilline-allergie én onmogelijk om antibiotica per os in te nemen	Clindamycine *of* Cefazoline	Volw.: 600 mg; kind: 20 mg/kg; intraveneus binnen de 30 minuten voor de ingreep Volw.: 1 g; kind: 25 mg/kg; intramusculair of intraveneus, binnen de 30 minuten voor de ingreep

De totale dosis bij een kind mag de volwassen dosis niet overschrijden
(*) Cefalosporines dienen niet gebruikt te worden bij mensen met onmiddellijke hypersensitieve reactie op penicillines

Aanbevelingen van 'The American Heart Association', 1997 (17)

Endocarditis-profylaxe bij ingrepen t.h.v. de urogenitale of gastro-intestinale (uitgezonderd t.h.v. de oesophagus) tractus:

SITUATIE	ANTIBIOTICUM	DOSIS
Hoog-risico-patiënten	Ampicilline én gentamycine	Volw.: 2 g intramusculair (I.M.)of intraveneus (I.V.) én gentamycine 1,5 mg/kg (max. 120 mg) binnen de eerste 30 minuten na het starten van de ingreep; na 6 uur: ampicilline 1g I.M. of I.V. of amoxycilline 1 g, per os Kind: ampicilline 50 mg/kg I.M. of I.V. (max. 2g) én gentamycine 1,5 mg/kg binnen de eerste 30 minuten na het starten van de ingreep; na 6 uur: ampicilline 25 mg/kg I.M. of I.V. of amoxicilline 25 mg/kg per os
Hoog-risico-patiënten	Vancomycine én gentamycine	Volw.: vancomycine 1g I.V. over 1 à 2 uur én gentamycine 1,5 mg/kg I.V. of I.M. (max. 120 mg); de injectie/infusie dient beëindigd te worden binnen de eerste 30 minuten na de start van de procedure Kind: vancomycine 20 mg/kg I.V. over 1 à 2 uur én gentamycine 1,5 mg/kg I.V. of I.M.; de injectie/infusie dient beëindigd te worden binnen de 30 minuten na de start van de procedure
Patiënten met een matige risico	Amoxycilline *Of* Ampicilline	Volw.: amoxycilline 2 g per os; 1 uur voor de ingreep; of ampicilline 2g I.M. of I.V. binnen de eerste 30 minuten na de start van de ingreep Kind: amoxicilline 50 mg/kg per os 1uur Voor de ingreep; of ampicilline 50 mg/kg I.M. of I.V. binnen de eerste 30 minuten Na de start van de ingreep
Patiënten met een matig risico én allergisch aan ampicilline of amoxicilline	Vancomycine	Volw.: vancomycine 1g I.V over 1 à 2 uur complete toediening dient beëindingd te worden binnen de eerste 30 minuten na de start van de ingreep Kind: vancomycine 20 mg/kg I.V. over 1 à 2 uur, complete toediening dient beëindigd te worden binnen de 30 minuten na de start van de ingreep

De totale dosis bij kinderen mag de volwassen dosis niet overschrijden
Bij vancomycine of gentamycine is er geen tweede dosis noodzakelijk

Aanbevelingen van 'The American Heart Association', 1997 (17)

Bijlage 7:	***Red Book (17)***	***American Public Health Association (13)***	***Centers for Disease Control and Prevention (48-49)***	***Kind en Gezin (77)***	***Landelijke Coördinatie-structuur Infectiebestrijding(1)***	***Public Health Laboratory Service (U.K.) (37)***
Melding	-	Verplichte snelle melding van GAS-epidemie Verplichte melding van elk geval van AR of STSS	Actieve surveillance		Geen meldingsplicht Clusters dienen wel gemeld te worden aan huisartsen van de regio	-
Isolatie	≥24 uur na de start van een effectieve antibioticatherapie	≥24 uur na de start van een efficiënte antibioticatherapie	≥24 uur na de start van een antibioticatherapie én gedurende de laatste 24 uur koortsvrij	≥24 uur na de start van een aangepaste behandeling én gedurende de laatste 24 uur koortsvrij	≥48 uur na start antibiotica bij impetigo: tot blaasjes opgedroogd of wonde bedekt is	- Impetigo: wondjes uitgedroogd - Roodvonk: bij antibiotica na 5 dagen - Faryngitis: geen
Quarantaine	-	Niet noodzakelijk	-		-	-
Zorg voor blootgestelde personen	Symptomatische contacten: kultuur. Bij een positieve kultuur: antibiotica Asymptomatische contacten: enkel kultuur bij epidemie en verhoogd risico	Symptomatische contacten: kultuur. Asymptomatische contacten: enkel kultuur bij epidemie En in een hoog risico-situatie	-		- Bij AR, AG en invasieve ziekten: kultuur bij contacten ->3 roodvonk/ 1m: vervellende zoeken - Recidiverende impetigo: antibiotica bij + kultuur contacten	-
Chemoprofylaxe	Bij huiscontact van een patiënt met een invasieve GAS-infectie: geen profylaxe noodzakelijk	Bij een outbreak in een gesloten gemeenschap: antibiotica aan iedereen	Nog geen definitieve aanbevelingen mogelijk De arts beslist naargelang de situatie		- Huiscontact van patiënt met invasieve GAS: antibiotica bij positieve kultuur - ↑incidentie roodvonk: antibiotica bij keelpijn	-
Preventieve maatregelen	-	- Voorlichting - Desinfectie - Melkprodukten koken of pasteuriseren - Voedsel klaarmaken nét voor opdienen, voldoende afkoelen in kleine hoeveelheden	- Handen wassen - Desinfectie wonden en speelgoed - Bij geïnfecteerde wonde of koorts: arts raadplegen - Varicella-vaccinatie - Speelgoed-voedsel vermijden		- Handhygiëne - Handdesinfectie - Wondjes t.h.v. de handen bedekken - Papieren zakdoek -Desinfectie - Melkproducten pasteuriseren of koken	- Vingernagels kort - Handen wassen - Persoonlijke of weg-werp-handdoeken - Wondjes niet aanraken

Bijlage 11: Modelbrief handelend over impetigo t.a.v. de ouders van medeleerlingen van een besmette leerling:

Geachte ouders,

Bij een kleuter/leerling uit de klas van uw kind werd een besmettelijke huidziekte, namelijk **impetigo**, vastgesteld.

Wat is 'impetigo'?

Impetigo is een infectieziekte veroorzaakt door bacteriën (streptokokken of stafylokokken) afkomstig uit de neus-keelholte. De incubatietijd is 7 à 10 dagen.

Impetigo-letsels zien er uit als kleine blaasjes gevuld met vocht. Wanneer deze blaasjes openbarsten krijgen de letsels vaak een etterig uitzicht. Daarna droogt de etter op, en worden er dikke gele korsten gevormd.
Meestal ontstaan deze letsels rond de mond en de neus, maar ze kunnen ook voorkomen op andere plaatsen. Het kind voelt zich niet ziek.

Hoe wordt je besmet?

Besmetting gebeurt via contact met de letsels (het vocht in de blaasjes). De ziekte kan eveneens overgedragen worden via gemeenschappelijk gebruik van handdoeken.
Het risico op overdracht naar kinderen uit dezelfde klas is hoog.

Wat kunt u zelf doen?

Het in acht nemen van algemene hygiënische maatregelen kan een besmetting helpen voorkomen:

- Wondjes dienen goed ontsmet te worden.
- Nageltjes kortknippen.
- Niet krabben aan wondjes, niet neuspeuteren.
- Elk kind dient zijn eigen zakdoek te gebruiken (liefst een papieren zakdoek die onmiddellijk na gebruik weggegooid wordt in een vuilnisbak die niet toegankelijk is voor de kinderen).
- Gebruik persoonlijke handdoeken, washandjes en beddengoed.
- Speelgoed dat in de mond gebracht wordt (bv. "speelgoedvoedsel") dient ontsmet te worden.

Indien u vermoedt dat ook uw kindje impetigoletseltjes heeft, raadpleeg dan de huisarts. Impetigoletsels zijn gemakkelijk te behandelen met een bacteriedodende huidzalf. Een behandeling is noodzakelijk om verwikkelingen, zoals een nierinfectie, tegen te gaan en om verdere verspreiding van de letsels te voorkomen.
In het geval de huisarts bij uw kind de diagnose 'impetigo' bevestigd, dient het thuis te blijven van school tot minstens 2 dagen na de start van de behandeling, ten einde een besmetting naar de andere kinderen te voorkomen.
Gelieve dan ook de CLB-arts, of de directeur van de school op de hoogte te brengen van de besmetting.

Voor vragen kunt u altijd terecht bij één van de CLB-artsen op bovenstaand nummer.

Vriendelijke groeten,
Eva De Wasch, CLB-arts

Bijlage 12: Modelbrief handelend over roodvonk t.a.v. de ouders van medeleerlingen van een besmette leerling:

Geachte ouders,

Bij één van de leerlingen uit de klas van uw kind werd **roodvonk** vastgesteld.

Wat is 'roodvonk'?

Roodvonk is een infectieziekte veroorzaakt door bacteriën (streptokokken) die afkomstig zijn uit de neus-keelholte. De incubatietijd van roodvonk bedraagt drie tot vijf dagen.

De eerste verschijnselen van roodvonk zijn plotse hoge koorts en keelpijn, vaak gepaard met misselijkheid en braken.
De typische huiduitslag treedt meestal pas op de tweede (zelden op de eerste) ziektedag op. Deze huiduitslag bestaat uit kleine vlekjes ter grootte van een speldekop. Ze komen vooral voor in de huidplooien (elleboogplooien, liezen,…). De huiduitslag voelt ruw aan ('schuurpapier').
De tong is eerst beslagen, later rood en gezwollen ("frambozentong").
Na een week daalt de temperatuur, verbleekt de huiduitslag en treedt er vervelling op, vooral t.h.v. de handpalmen en voetzolen.

Hoe wordt je besmet?

De ziekte is besmettelijk tot na de vervellingsfase. De bacterie zit in de keel (en dus niet op de huid), en kan worden overgedragen door speeksel, hoesten en niezen.

Wat kunt u doen?

Het in acht nemen van algemene hygiënische maatregelen kan een besmetting helpen voorkomen:

- Hoest- en nies-hygiëne: Hand voor de mond houden bij hoesten of niezen; Handen wassen na niezen,…
- Persoonlijke zakdoeken gebruiken (liefst papieren zakdoeken die onmiddellijk na gebruik weggegooid worden.)
- Niet drinken van hetzelfde glas
- Speelgoed dat in de mond gebracht wordt (bv. "speelgoedvoedsel") dient ontsmet te worden.

Indien u desondanks toch bovenstaande symptomen zou waarnemen bij uw kind, is het belangrijk uw huisarts te raadplegen.
De behandeling van roodvonk bestaat uit het toedienen van een antibioticum. Wanneer roodvonk niet behandeld wordt, kunnen verwikkelingen zoals een midden-oorontsteking of een nierontsteking optreden.

Wordt de diagnose 'roodvonk' gesteld, dan dient dit gemeld te worden aan het CLB of aan de directeur van de school. In dat geval dient uw kindje thuis te blijven tot minstens 2 dagen na het starten van de antibioticatherapie. Indien u geen antibioticabehandeling wenst te geven, is thuisblijven tot volledige klinische genezing noodzakelijk (attest van de huisarts).

Voor vragen kunt u altijd terecht bij één van de CLB-artsen op bovenstaand nummer.

Met vriendelijke groeten,
Eva De Wasch, CLB-arts.

Bijlage 13: Modelbrief handelend over een faryngitis-"epidemie" in de klas t.a.v. de ouders van medeleerlingen van de besmette leerlingen:

Geachte ouders,

Verschillende leerlingen/kleuters uit de klas van uw kind maken momenteel een **keelontsteking** door veroorzaakt door bacteriën (streptokokken) die afkomstig zijn uit de neus-keelholte.

Het grote aantal besmette kinderen wijst er op dat het hier gaat om een héél besmettelijka bacterie.
Daarom wordt, in samenspraak met de Gezondheidsinspectie, aangeraden om aan om *alle* kinderen uit de klas, *mét of zonder symptomen* van een keelontsteking, bij de huisarts te laten testen op het voorkomen van deze bacteriën in de keel. Dit kan gemakkelijk gebeuren via een keelwisser: dit is een klein wattenstokje dat eventjes over de amandelen gewreven wordt en die dan in het labo onderzocht wordt op de aanwezigheid van kiemen.

Indien uw kind ook drager is van deze bacterie is het noodzakelijk om een behandeling (antibiotica) in te stellen.

In afwachting zijn algemene preventieve maatregelen op hun plaats:

- Nies- en hoesthygiëne:
  - Hand voor de mond houden bij hoesten of niezen.
  - Handen wassen na niezen
- Persoonlijke zakdoeken gebruiken (liefst papieren zakdoeken die onmiddellijk na gebruik weggegooid worden.)
- Niet drinken van hetzelfde glas
- Speelgoed dat in de mond gebracht wordt (bv. "speelgoedvoedsel") dient ontsmet te worden.

Om een overzicht te kunnen houden op de situatie willen we u vragen om ons van het resultaat van de keelwisser op de hoogte te stellen.

Voor verdere vragen kunt u altijd terecht bij één van de CLB-artsen op bovenstaand nummer.

Met vriendelijke groeten,

Eva De Wasch,
CLB-arts

Bijlage 14: Modelbrief handelend over invasieve groep-A streptokokkeninfecties:

Geachte ouders,

Op korte tijd werden twee leerlingen /kleuters uit de klas van uw kind in het ziekenhuis opgenomen met een ernstige bacteriële infectie veroorzaakt door streptokokken.

Streptokokken zijn bacteriën afkomstig uit de neus-keelholte. De meest voorkomende infecties door streptokokken zijn keel-en oorontstekingen. In zeldzame gevallen kunnen deze ziekten ernstige verwikkelingen geven.

Omdat het hier gaat om twee gevallen in dezelfde klas en op korte tijd, gaat het waarschijnlijk om een zeer besmettelijke bacterie. Daarom wordt, in samenspraak met de Gezondheidsinspectie, aangeraden om aan om *alle* kinderen uit de klas, *mét of zonder symptomen* van een keelontsteking, bij de huisarts te laten testen op het voorkomen van deze bacterie in de keel. Dit kan gemakkelijk gebeuren via een keelwisser: dit is een klein wattenstokje die eventjes over de amandelen gewreven wordt en die dan in het labo onderzocht wordt op de aanwezigheid van kiemen.

Indien uw kind ook drager is van deze bacterie is het noodzakelijk om een behandeling in te stellen ten einde deze ernstige infectie te voorkomen en de 'epidemie' in de klas te laten beëindigen,

In afwachting zijn algemene preventieve maatregelen op hun plaats:

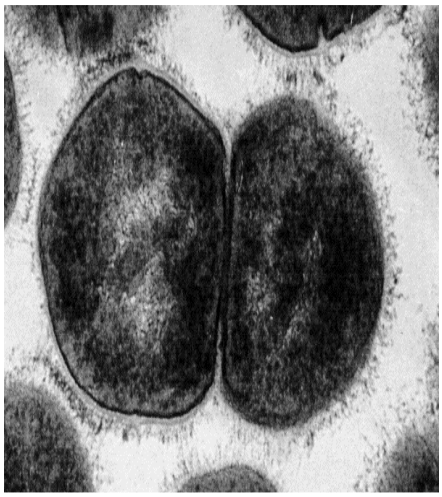
- Nies- en hoesthygiëne:
  - Hand voor de mond houden bij hoesten of niezen.
  - Handen wassen na niezen
- Persoonlijke zakdoeken gebruiken (liefst papieren zakdoeken die onmiddellijk na gebruik weggegooid worden.)
- Niet drinken van hetzelfde glas
- Speelgoed dat in de mond gebracht wordt (bv. "speelgoedvoedsel") dient ontsmet te worden.

Om een overzicht te kunnen houden op de situatie willen we u vragen om ons van het resultaat van de keelwisser op de hoogte te stellen.

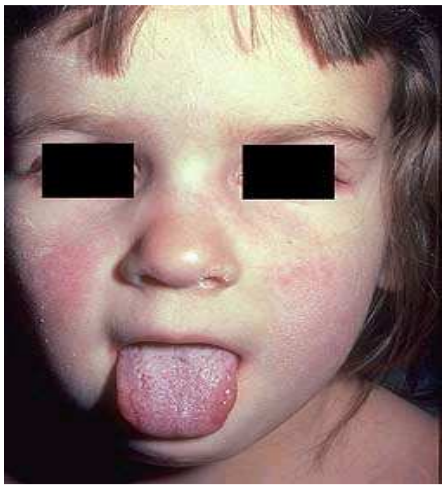
Voor verdere vragen kunt u altijd terecht bij één van de CLB-artsen op bovenstaand nummer.

Met vriendelijke groeten,

Eva De Wasch, CLB-arts.

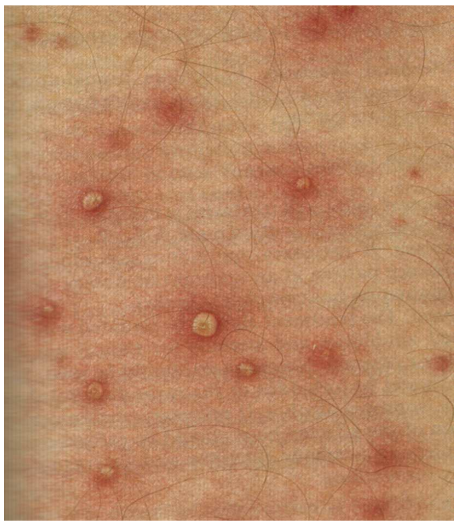


1. Streptokokken-paar



2. Scarlatina

3. Scarlatina



4. Pyoderma follicularis

5. Impetigo

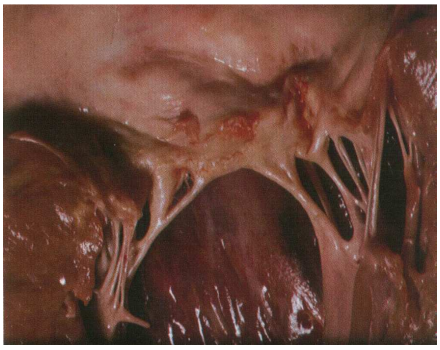
6. Impetigo

7. Erysipelas

8. Erysipelas

9. Streptokokken-cellulitis

10. Necrotiserende fasciitis



11. Acuut reuma: hartklepaantasting

12. Acute glomerulonefritis