

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* als veroorzaker van groep A- streptokokkeninfecties

Koos Korsten, Wieke Freudenburg-de Graaf, Wendy Bril-Keijzers, Boas van der Putten, Nina van Sorge

Samenvatting

Invasieve groep A-streptokokken (iGAS)-infecties zijn wereldwijd verantwoordelijk voor een grote ziektelast. *Streptococcus pyogenes* wordt als voornaamste verwekker van iGAS-infecties doorgaans synoniem gesteld aan GAS. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) veroorzaakt vergelijkbare invasieve infecties. SDSE wordt doorgaans gekenmerkt door lancefieldgroep G of C (GCG-SDSE), maar kan ook lancefieldgroep A (GA-SDSE) dragen. Dit bemoeilijkt speciesdifferentiatie binnen GAS.

Nederlandse richtlijnen specificeren behandeling en profylaxe van iGAS-infecties zonder noodzaak tot speciesdifferentiatie, terwijl dit voor de meldingsplicht van iGAS-infecties wel noodzakelijk is. Met 39 klinische SDSE-isolaten uit het Nederlands Referentie Laboratorium Bacteriële Meningitis (NRLBM) onderzochten wij diagnostische methoden voor speciesdifferentiatie binnen GAS.

Tevens werd via een enquête de diagnostiek van hemolytische streptokokken geïnventariseerd onder Nederlandse microbiologische laboratoria. De proportie GA-SDSE (n = 14) binnen 591 GAS-infecties tussen 2019 en 2021 was 2,4 procent. GA-SDSE vertoonden biochemisch meer overeenkomsten met *S. pyogenes* dan met GCG-SDSE. Hoewel 95 procent van de Nederlandse laboratoria op speciesniveau determineert via malditof, rapporteert slechts 55 procent op speciesniveau aan de kliniek. Slechts 47 procent van de deelnemende laboratoria kon GA-SDSE determineren. Wetenschappelijk bewijs voor de klinische relevantie van speciesdifferentiatie binnen GAS ontbreekt, hetgeen de noodzaak tot routinematige detectie op speciesniveau met lancefieldtypering benadrukt.

Summary

Invasive group A streptococcal (iGAS) infections, often caused by *Streptococcus pyogenes*, cause a large disease burden worldwide. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) causes invasive infections clinically indistinguishable from *S. pyogenes*. SDSE is generally classified as lancefield group G or C (GCG-SDSE), but can present as lancefield group A (GA-SDSE), complicating GAS-species discrimination. Dutch guidelines specify treatment and prophylaxis for iGAS infections regardless of the causative GAS-species. However, species differentiation is required to fulfil the GAS notifiable disease case definition. Using 39 clinical SDSE isolates from the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, we examined diagnostic methods for species differentiation within GAS-isolates. Additionally, we sent out a questionnaire to the Dutch microbiological laboratories to chart their diagnostic procedures for hemolytic streptococci. The proportion of GA-SDSE (n=14) among 591 GAS-isolates between 2019-2021 was 2.4 per cent. Biochemical tests showed that GA-SDSE behaved

Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, Nederland, Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis, dr. K. Korsten, aios medische microbiologie, dr. W. Freudenburg-de Graaf, arts-microbioloog, drs. W.C.M. Bril-Keijzers, research analyst, drs. B.C.L. van der Putten, prof. dr. N.M. van Sorge, hoofd Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis. Amsterdam Universitair Medische Centra, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, Nederland, afdeling medische microbiologie en infectie preventie, dr. K. Korsten, dr. W. Freudenburg-de Graaf, prof. dr. N.M. van Sorge. Correspondentieadres: dr. K. Korsten (k.korsten@amsterdamumc.nl).

more like *S. pyogenes* than like GCG-SDSE. Although 95 per cent of laboratories could discriminate at the species level using malditof, only 55 per cent reported on species level to the clinic. Only 47 per cent of laboratories could distinguish GA-SDSE. Literature is inconclusive about the requirements for specific treatment and prophylaxis of GA-SDSE infections. Determination at species level with lancefield-typing is required to address this knowledge gap.

Introductie

Groep A-streptokokken (GAS) veroorzaken naar schatting wereldwijd 1,78 miljoen ernstige infecties en minstens een half miljoen sterfgevallen per jaar [1]. Een derde van deze sterfte wordt veroorzaakt door invasieve GAS (iGAS)-infecties en GAS-bacteriëmiën [1]. iGAS-infecties manifesteren zich vaak met een specifiek klinisch beeld zoals streptokokkentoxischeshocksyndroom (STSS) en fasciitis necroticans (FN), ook al bestaat er geen eenduidige definitie van iGAS [2].

Streptococcus pyogenes wordt vaak geassocieerd met invasieve streptokokken-infecties. 16 tot 43 procent van de invasieve groep A-, B-, C- en G-streptokokkeninfecties wordt echter veroorzaakt door *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) [3-6]. Zowel *S. pyogenes* als SDSE groeit met β -hemolytische activiteit op bloed-agarplaten.

Historisch worden *S. pyogenes* en SDSE van elkaar onderscheiden door de expressie van specifieke lancefieldantigenen, waarbij *S. pyogenes* lancefieldgroep A en SDSE lancefieldgroep G of C tot expressie brengt. Echter, 3 tot 10 procent van de SDSE-isolaten heeft het lancefieldgroep A-antigeen (GA-SDSE), wat de differentiatie met *S. pyogenes* bemoeilijkt [7-10]. De proportie van GA-SDSE in het totaal van GAS-infecties is slechts in één gepubliceerde studie beschreven (0,6 procent) [11].

Beide pathogenen kunnen een breed scala aan ziektes met verschillende ernst veroorzaken en zijn daarmee klinisch niet goed te onderscheiden. *S. pyogenes* is echter vaker geassocieerd met diepere huidinfecties, STSS en FN in vergelijking met SDSE [4,5,12].

Klinische studies laten zien dat 10 tot 23 procent van de patiënten met invasieve SDSE (iSDSE)-infecties op de intensive care (IC) wordt opgenomen [5-7] en dat 3 tot 33 procent overlijdt [5-7,12-14]. Hiermee is het percentage IC-opnames voor iSDSE lager vergeleken

met invasieve *S. pyogenes*-infectie (25 tot 49 procent) [5,6], maar is de sterfte vergelijkbaar [5,6,12,14]. Vermoedelijk komt dit doordat patiënten met iSDSE-infecties ouder zijn en vaker onderliggend lijden hebben dan patiënten met invasieve *S. pyogenes*-infecties [5-7,12]. Dit kan ook de toename van het aantal SDSE-infecties in de afgelopen decennia in westerse landen verklaren aangezien deze landen te maken hebben met een vergrijzende populatie [4-6,12].

De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) adviseert toevoeging van clindamycine aan de standaardbehandeling met een bètalactamantibioticum bij STSS en FN ten gevolge van GAS [15]. Daarnaast wordt geadviseerd om huishoudcontacten van iGAS-patiënten met een STSS of FN profylactisch antibiotica te geven ter preventie van secundaire infecties [2,15].

Deze richtlijnen voor behandeling en profylaxe maken geen onderscheid in het pathogeen dat de iGAS-infectie veroorzaakt. iGAS-infecties vallen onder de meldingsplichtige ziekten indien het een STSS, FN of puerperale koorts betreft waarbij opvallend genoeg wel specifiek *S. pyogenes* moet zijn geïsoleerd [2].

Kortom, er lijkt geen eenduidigheid te bestaan tussen behandel- en profylaxe-richtlijnen enerzijds en meldingsplicht anderzijds. Dit werpt de vraag op wat het klinische nut is van de determinatie op species-niveau bij GAS-infecties.

Typering van GAS voor epidemiologisch verwantschap wordt in Nederland verricht door het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM). Met enige regelmaat bevinden zich (GA-)SDSE-isolaten onder de ingestuurde GAS-isolaten. In deze studie onderzochten wij de proportie van GA-SDSE binnen GAS-infecties en bekeken we naar de diagnostische mogelijkheden om onderscheid te maken tussen *S. pyogenes*, GA-SDSE en GCG-SDSE (SDSE met lancefieldgroep G of C). Daarnaast brachten wij het huidig diagnostisch proces naar GAS-infecties in kaart via een rondgang langs de Nederlandse microbiologische laboratoria.

Ten slotte keken wij in de literatuur naar de klinische implicaties voor het maken van onderscheid binnen GAS op speciesniveau.

Methode

Meldingsplicht GAS in Nederland, typering door het NRLBM

Sinds de oprichting van het NRLBM in 1959 worden al GAS-isolaten verzameld in het kader van bacteriële meningitis. Vanaf 2008 kwam er een meldingsplicht in Nederland voor drie typen iGAS-infecties (STSS, FN en puerperale sepsis), wanneer deze worden veroorzaakt door *S. pyogenes*. Sinds 2016 is de meldingsplicht voor puerperale sepsis verruimd naar puerperale koorts of sepsis (kraamvrouwenkoorts) met isolatie van *S. pyogenes* uit bloed of de tractus urogenitalis. In 2018 werd in Nederland een verheffing van het aantal gevallen van kraamvrouwenkoorts gezien.

Om te bepalen of typering de clusterdetectie kon verbeteren werden alle microbiologische laboratoria vanaf 2019 gevraagd structureel GAS-isolaten van patiënten met kraamvrouwenkoorts of -sepsis in studieverband in te sturen naar het NRLBM. Daarnaast startte een tweede pilotstudie naar iGAS-ziekten, waarbij aan negen sentinel laboratoria verspreid over het land werd gevraagd iGAS-isolaten verkregen uit een steriel (bacteriëmie, STSS) of niet-steriel compartiment en klinische verdenking op iGAS (zoals bij fasciitis necroticans) in te sturen naar het NRLBM. Deze studies zorgden tezamen voor een forse toename van het aantal GAS-isolaten dat naar het NRLBM werd ingestuurd en geanalyseerd.

Diagnostiek GAS in het NRLBM

Als eerste verificatiestap wordt in het NRLBM een bacitracinetest verricht op ingestuurde GAS-isolaten om de identiteit van *S. pyogenes* te bevestigen. *S. pyogenes* is bacitracinegevoelig waarbij de remmingszone 16 mm of meer moet zijn (Diatabs, Rosco [16]). Daarnaast wordt standaard *emm*-typering verricht voor analyse van mogelijke clusters, waarbij de genetische variatie in het *emm*-gen (dat codeert voor het M-eiwit) wordt getypeerd.

Aanvullende diagnostiek wordt verricht bij afwijkende morfologische groei, bacitracineongevoeligheid of een afwijkend *emm*-type, waarbij een lancefield-latex-agglutinatietest wordt verricht (lancefieldgroepen A/B/C/D/F&G, StrepTex, ThermoFisher). Een S2-PCR wordt verricht ter verificatie van de definitieve species binnen de streptokokkenfamilie indien eerdere testen geen definitief uitsluitsel geven [17].

Dataverzameling en diagnostiek van GAS

Van alle 895 GAS-isolaten in de collectie van het NRLBM van de afgelopen 20 jaar (2001-2021) werden de 39 isolaten die als SDSE werden gedetermineerd, geïncubeerd in dit onderzoek. SDSE werd gestratificeerd in GA-SDSE en GCG-SDSE. Demografische gegevens en ziektebeelden werden vergeleken op basis van het begeleidende inzendformulier van de lokale ziekenhuizen en laboratoria. Bij alle SDSE-isolaten werd een bacitracinetest, lancefield-agglutinatietest, Pyrrolidonyl Arylamidase (PYR)-test [16], malditof-determinatie, *emm*-typering en S2-PCR verricht. De PYR-test wordt onder andere gebruikt om *S. pyogenes* te onderscheiden van andere bètahemolytische streptokokken op basis van het enzym pyrrolidonyl aminopeptidase [16]. Verondersteld wordt dat SDSE dit enzym mist, wat een negatieve testuitslag zou geven in tegenstelling tot *S. pyogenes*. Bij de PYR-test werden een negatieve controle (*E. coli* ATCC25922) en positieve controle (*E. faecalis*, ATCC29212) plus twee klinische isolaten van bewezen *S. pyogenes* meegenomen. Alle SDSE-isolaten werden ook met malditof (Bruker) gedetermineerd.

Malditofresultaten werden beoordeeld op identificatiescore (2.00 of hoger is betrouwbare identificatie van een pathogeen) en consistentiecategorie. Bij categorie A heeft de eerste (hoogste) match een score 2.00 of hoger en is de tweede match eenzelfde species. Bij categorie B zijn de eerste (hoogste) match en de tweede match niet hetzelfde species, al kunnen ze beide een score van 2.00 of hoger hebben. Definitieve determinatie van GA-SDSE in ons onderzoek vond plaats door een combinatie van *emm*-typering en S2-PCR ter bevestiging van de species, waarbij de agglutinatietest (StrepTex) de lancefieldgroep bepaalde.

Landelijke enquêtediagnostiek van GAS

Om inzicht te krijgen in de routinematige diagnostiek naar GAS werd een enquête verstuurd naar 49 Nederlandse microbiologische laboratoria die regelmatig bacteriële isolaten insturen naar het NRLBM. In deze enquête werd gevraagd welke diagnostische testen standaard worden verricht in de diagnostiek van GAS, en of deze in een specifieke volgorde worden verricht. Daarnaast werd gekeken op welke manier de verwekker werd gerapporteerd aan de kliniek. Met de gegevens uit deze enquête werd

gekeken of determinatie van GA-SDSE mogelijk was op basis van de diagnostische methodes gehanteerd door de deelnemende laboratoria.

Resultaten
SDSE-isolaten

Tussen 2001 en 2021 werden in totaal 895 GAS-isolaten ingestuurd naar het NRLBM. Hieruit werden er met S2-PCR-analyse en lancefield-agglutinatietest in totaal 16 (1,8 procent) als GA-SDSE en 23 (2,6 procent) als GCG-SDSE gedetermineerd. Tussen 2019 en 2021, de tijdsperiode waarin iGAS-isolaten via studies structureel werden ingestuurd, werden er 14 (2,4 procent) als GA-SDSE gedetermineerd uit 591 iGAS-isolaten. De GA-SDSE werden veelal ingestuurd in het kader van een wekedeleninfectie (n = 6), orthopedische infectie (n = 5) of een bacteriëmie (n = 2) (tabel 1). GCG-SDSE werden voornamelijk ingestuurd in het kader van een (verdenking op)

Tabel 1. Demografische en klinische karakteristieken van SDSE-isolaten

	GA-SDSE (n = 16)	GCG-SDSE (n = 23)
Leeftijd (mediaan, IQR)	67 (62-70)	59 (27-71)
Vrouwelijk geslacht	7 (44%)	9 (39%)
Type materiaal		
Liquor	1 (6%)	13 (56%)
Bloed	6 (38%)	2 (9%)
Wond	3 (19%)	2 (9%)
Gewrichtspunctaat	5 (31%)	1 (4%)
Urogenitaal	1 (6%)	3 (13%)
Keel	0 (0%)	2 (9%)
Symptomen		
Sepsis/bacteriëmie	2 (13%)	1 (4%)
Meningitis	1 (6%)	12 (52%)
Pneumonie	0 (0%)	1 (4%)
Puerperale koorts	1 (6%)	4 (17%)
Wekedeleninfectie*	6 (38%)	0 (0%)
Orthopedische infecties**	5 (31%)	2 (9%)
Onbekend	1 (6%)	3 (13%)
Overleden***	0 (0%)	1 (4%)

*Omvat alle wondinfecties, cellulitis en abscessen zonder fasciitis necroticans. **Omvat artritis, geïnfecteerd osteosynthesemateriaal, osteomyelitis. ***Op het moment van insturen naar het NRLBM; deze data ontbrak bij 10/41 (24 procent) van de ingestuurde SDSE-isolaten.

meningitis (n = 12) of bij puerperale koorts (n = 4). Geen enkel SDSE-isolaat (onafhankelijk van de lancefieldgroep) werd ingestuurd in het kader van een specifieke (verdenking op) STSS of FN. Sterfte werd gerapporteerd bij één patiënt met een GG-SDSE-infectie waarbij een monster van de liquor was ingestuurd bij een bewezen meningitis.

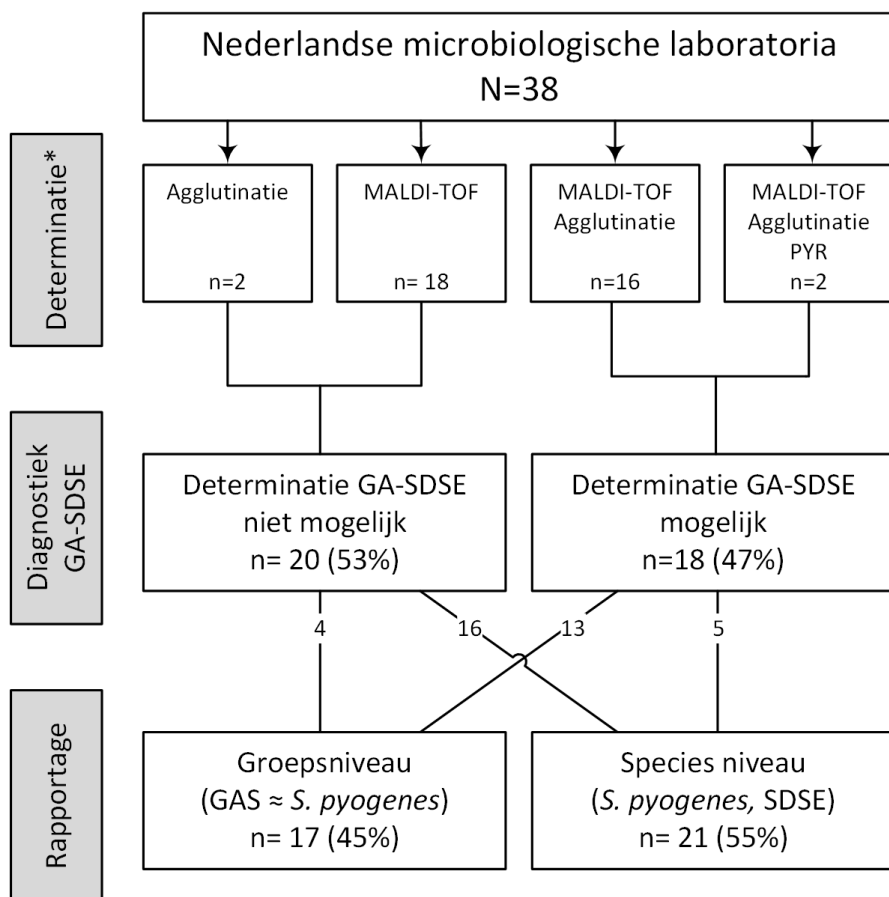
Diagnostische testen

Gevoeligheid voor bacitracine, zoals bij *S. pyogenes*, werd gezien in 15/16 (94 procent) GA-SDSE-isolaten en 2/23 (9 procent) GCG-SDSE-isolaten (tabel 2, pag. 89). De PYR-test was positief voor 9/16 (56 procent) GA-SDSE- en 4/23 (17 procent) GCG-SDSE-isolaten. Determinatie met malditof toonde dat bij 38/39 (97 procent) SDSE-isolaten *S. dysgalactiae* het hoogst geïdentificeerde pathogeen was met een score van 2.00 of hoger. Bij 27/39 (69 procent) van de SDSE-isolaten werd *S. dysgalactiae* met een consistentie-categorie A gedetermineerd (betrouwbare species-identificatie). Bij 12/39 (31 procent) van de SDSE-isolaten kreeg ook een andere verwekker naast *S. dysgalactiae* een score van 2.00 of hoger (consistentie-categorie B, betrouwbare identificatie maar onzekerheid over species). Van deze 12 categorie B-identificaties werd *S. canis* in 11 gevallen en *S. pyogenes* in het andere geval als alternatieve verwekker aangewezen (*S. canis* eenmaal zelfs met een hogere score dan *S. dysgalactiae*). Acht van de 11 mogelijke *S. canis*-isolaten behoorden echter tot lancefieldgroep A of C, wat *S. canis* uitsluit, omdat *S. canis* altijd behoort tot lancefieldgroep G. Het SDSE-isolaat dat ook een hoge score voor *S. pyogenes* had was een groep G-streptokok, wat determinatie als *S. pyogenes* uitsluit. In totaal resteerden er drie (8 procent) isolaten waarbij op basis van malditof en agglutinatie niet met zekerheid was vast te stellen of het een SDSE dan wel een *S. canis* betrof.

Landelijke GAS-diagnostiek

Enquêtes werden verstuurd naar 49 laboratoria, waarvan er 38 (78 procent) geretourneerd werden vanuit vijf academische en 33 perifere centra. Verschillende diagnostische combinaties werden routinematig ingezet bij de determinatie van GAS-infecties (figuur 1, pag. 89). In twee gevallen werd determinatie gebaseerd op agglutinatie, hetgeen alleen informatie geeft op groepsniveau zonder speciesinformatie. Malditof, en daarmee dus determi-

Figuur 1. Stroomdiagram van diagnostiek naar GAS in Nederland.



*Alle monsters werden op plaat gekweekt voordat verdere analyse volgde.

Tabel 2. Vergelijking GA-SDSE met GCG-SDSE in diverse diagnostische testen

Test	GA-SDSE (n = 16)	GCG-SDSE (n = 23)
Bètahemolyse	16 (100%)	23 (100%)
Bacitracinegevoelig (remmingszone ≥ 16 mm)	15 (94%)	2 (9%)
PYR-test positief	9 (56%)	4 (17%)
MALDI-TOF*		
- <i>S. dysgalactiae</i> ≥ 2.00 & consistentie A	9 (56%)	18 (78%)
- <i>S. dysgalactiae</i> ≥ 2.00 & consistentie B	7 (44%)	5 (22%)

*Score van ≥ 2.00 = betrouwbare identificatie.
Consistentie A = betrouwbare identificatie op speciesniveau.
Consistentie B = betrouwbare identificatie, onzekerheid over species.

natie op speciesniveau, werd door 36/38 (95 procent) van de laboratoria gebruikt in de determinatie. De helft van de laboratoria (18/38, 47 procent) met malditof gebruikte ook agglutinatief en zou daarmee GA-SDSE kunnen determineren. Opvallend was dat van deze 18 laboratoria er slechts vijf rapporteerden op speciesniveau naar de kliniek.

Discussie

In deze studie werd gekeken naar de diagnostiek en het voorkomen van *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* met een lancefieldgroep A (GA-SDSE) in Nederland. De proportie GA-SDSE binnen GAS-infecties in onze studie tussen 2019 en 2021 was 2,4 procent, wat viermaal hoger is dan de 0,6 procent beschreven in de literatuur [11]. Opvallend was dat GA-SDSE zich biochemisch meer gedroeg als *S. pyogenes* dan als GCG-SDSE. Onderscheid tussen GA-SDSE en *S. pyogenes* is daarmee niet eenduidig te maken op basis van biochemische testen. Een rondgang bij een representatief deel van de Nederlandse microbiologische laboratoria liet zien dat het overgrote deel in staat is om op speciesniveau te differentiëren met de malditof, maar dat slechts 47 procent GA-SDSE zou kunnen determineren op basis van het gerapporteerde diagnostisch proces. Een kanttekening hierbij is dat het onderscheidend vermogen van de malditof voor *S. dysgalactiae*, *S. canis* en *S. pyogenes* niet optimaal is [18,19]. Bij navraag bij Bruker (december 2021) bleken de voorgestelde verbeteringen voor streptokokkendifferentiatie op basis van de artikelen van Jensen uit 2015 [18] en Nybakken uit 2021 [19] nog niet te zijn doorgevoerd. Wel geeft Bruker aan bezig te zijn met een subtyperingsmodule waarmee een verbetering in de streptokokkendifferentiatie wordt verwacht. Deze beperkingen spelen mogelijk een rol in de keuze van een deel van de laboratoria om ondanks de mogelijkheid tot speciesdifferentiatie er alsnog voor te kiezen om te rapporteren op groepsniveau. Wij laten zien dat ondanks deze beperkingen met een combinatie van malditof en agglutinatief vaak alsnog met zekerheid op speciesniveau kan worden gedetermineerd, wat de toegevoegde waarde van een agglutinatietest naast de malditof benadrukt.

Behandeling van iGAS-infecties

Een belangrijk onderdeel in de pathogenese van iGAS-infecties is de non-specifieke overstimulatie van T-cellen van het immuunsysteem door superantigenen (streptokokkenpyrogene exotoxinen, Spe's) [20]. SDSE beschikt, in tegenstelling tot *S. pyogenes*, in mindere mate over dergelijke superantigenen [10,21-23]. SDSE beschikt echter wel over andere bekende virulentiefactoren die invasieve manifestaties bevorderen, zoals ScpA (C5a-peptidase, remt aantrekking van neutrofielen), Ska (streptokinase, trombolyticum) en streptolysine O (SLO) en streptolysine S (SLS), beide lyserende exotoxinen [24]. De huidige SWAB-richtlijn adviseert toevoeging van clindamycine, naast een bètalactamantibioticum, aan de behandeling van STSS en FN ten gevolge van een GAS. De rationale hiervoor is dat clindamycine de bacteriële eiwitsynthese en daarmee de productie van exotoxinen en superantigenen kan remmen [25]. Observationale studies laten ook een verminderde mortaliteit zien wanneer clindamycine aan de standaardbehandeling met een bètalactamantibioticum werd toegevoegd in de behandeling van iGAS-infecties in bredere zin [6,26]. Recente studies zagen geen beschermend effect van clindamycine bij invasieve infecties die veroorzaakt werden door groep C- of G-streptokokken [6,26]. Het geregeld voorkomen van resistentie voor clindamycine bij SDSE zou hiervoor verklarend kunnen zijn [7,13,21-23]. Ook het verminderd vermogen van SDSE om super-antigenen te produceren kan een rol spelen. De huidige literatuur lijkt aanvullende behandeling met clindamycine niet te ondersteunen voor niet-GAS-infecties. Specifieke literatuur over behandeling van iGAS-infecties veroorzaakt door GA-SDSE ontbreekt echter.

Profylaxe van huishoudcontacten bij iGAS

De Nederlandse richtlijnen adviseren chemoprofylaxe met antibiotica voor huishoudcontacten van patiënten met een STSS of FN op basis van een GAS-infectie [2,15]. Dit advies is gebaseerd op twee prospectieve studies die lieten zien dat het risico op secundaire iGAS-infecties bij huishoudcontacten van patiënten met iGAS 19 tot 200 keer hoger was dan het risico in de algemene bevolking [27,28]. Er is echter discussie

over deze routinematige profylaxe aangezien het in totaal slechts vijf gevallen van secundaire infectie betrof onder 2874 huishoudcontacten [29]. In Nederland is besloten dat de ernst van een eventuele secundaire iGAS-infectie in combinatie met een geringe toename van extra voorgeschreven antibiotica voldoende reden is om bij STSS of FN veroorzaakt door GAS profylaxe aan te bieden. De richtlijn geeft geen advies over profylaxe indien de verwekker van de GAS-infectie een SDSE betreft. Literatuur over het risico op secundaire infectie bij zowel iSDSE als GA-SDSE-infecties ontbreekt. Wel zijn oudere mensen met onderliggend lijden oververtegenwoordigd binnen de patiëntenpopulatie met iSDSE-infecties [6,26]. Clusters van patiënten met een SDSE-infectie zijn beschreven voor faryngitis en puerperale koorts [30]. De meeste SDSE-infecties lijken echter sporadisch voor te komen en uitbraken zijn veelal gelinkt aan omgevingsfactoren zoals besmet voedsel of sanitaire voorzieningen [30]. De rationale voor antibioticum-profylaxe bij huishoudcontacten van patiënten met een iSDSE-infectie is er daarom nu niet. Het geven van profylaxe dan wel voorlichting over de symptomen van een iSDSE-infectie is te overwegen voor huishoudcontacten met een verhoogd risico op iSDSE-infectie zoals oudere mensen met onderliggend lijden.

Beperkingen van dit onderzoek

Allereerst zijn we bij het NRLBM afhankelijk van de klinische gegevens die worden vermeld op het inzendformulier. Deze gegevens ontbreken met enige regelmaat. Bij sterfte kan dit nog niet hebben plaatsgevonden op het moment dat het isolaat werd ingestuurd. Ten tweede zijn gerapporteerde ziektebeelden vertekend, zeker vóór 2019, omdat ze werden ingestuurd wegens een specifieke indicatie (veelal een bacteriële meningitis). Ten derde werd, zoals eerder genoemd, het vermogen tot determinatie van SDSE gebaseerd op de aanname dat dit mogelijk was met de malditof. Dit blijkt op basis van literatuur en ons onderzoek niet altijd het geval. Toch geeft ons onderzoek inzicht in het voorkomen en de biochemische karakteristieken van een relatief grote collectie GA-SDSE-isolaten en wordt een representatief beeld van de diagnostiek bij GAS-infecties in Nederland geschetst.

Conclusie

GA-SDSE werd in deze studie tussen 2019 en 2021 in 2,4 procent van de GAS-infecties geïdentificeerd. Biochemische testen laten zien dat de GA-SDSE zich eerder als een *S. pyogenes* dan als een GCG-SDSE gedraagt, waardoor deze testen niet bijdragen aan de differentiatie tussen GA-SDSE en *S. pyogenes*. Het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing maakt dat er nog veel onduidelijk is over het voorkomen, de ziekte-ernst, de juiste behandeling van patiënten en eventuele profylaxe van huishoudcontacten bij infecties veroorzaakt door (GA-)SDSE. Zonder routinematige detectie op species- en groepsniveau missen we de data die noodzakelijk zijn om een geïnformeerd besluit te kunnen nemen bij de ontwikkeling van richtlijnen. Momenteel kan ongeveer de helft van de ondervraagde Nederlandse laboratoria GA-SDSE determineren via hun beschreven diagnostisch traject. We laten zien dat correcte determinatie veelal mogelijk is door de malditof te combineren met een lancefield-agglutinatietest. Deze determinatie, gecombineerd met klinische data kan onderzoek naar dit bijzondere pathogeen faciliteren.

Dankbetuiging

We willen Agaath Arends-van 't Klooster, Ilse de Beer-Schuurman en Claudia Burger, analisten van het NRLBM, bedanken voor de dataverzameling en registratie van isolaten gebruikt in deze studie.

Referenties

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:685-94.
2. RIVM. LCI Richtlijn Groep A-streptokokkeninfectie. 2012 22th November 2021; Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/groep-streptokokkeninfectie>.
3. Wajima T, Morozumi M, Hanada s, et al. Molecular Characterization of Invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:247-54.
4. Rantala S, Vuopio-Varkila J, Vuento R, Huhtala H, Syrjänen J. Clinical presentations and epidemiology of beta-haemolytic streptococcal bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:286-8.
5. Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J, Konradsen HB. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: epidemiological and clinical aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:569-76.

6. Couture-Cossette A, Carignan A, Mercier A, Desruisseaux C, Valiquette L, Pepin J. Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016. *PLoS One*. 2018;13: e0206289
7. Park JH, Jung J, Kim MJ, et al. Incidence, clinical characteristics, and outcomes of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia in a tertiary hospital: comparison with *S. agalactiae* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:2253-8.
8. Sunaoshi K, Murayama SY, Adachi K, et al. Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and non-invasive infections. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 1):82-8.
9. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, et al. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. 2013; 51:2724-7.
10. Ishihara H, Ogura K, Miyoshi-Akiyama T, Nakamura M, Kaya H, Okamoto S. Prevalence and genomic characterization of Group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from patients with invasive infections in Toyama prefecture, Japan. *Microbiol Immunol*. 2020;64:113-22.
11. Chochua S, Rivers J, Mathis S, et al. Emergent Invasive Group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, United States, 2015-2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:1543-7.
12. Oppegard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:171-8.
13. Liao CH, Liu LC, Huang YT, Teng LJ, Hsueh PR. Bacteremia caused by group G Streptococci, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:837-40.
14. Bruun T, Kittang BR, de Hoog BJ, et al. Necrotizing soft tissue infections caused by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* of groups C and G in western Norway. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E545-50.
15. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). 2021 Mon, 27 Dec 2021 [cited 2021; SwabId version: 3.47.2.]; [Available from: <https://adult.nl/antibiotica.app/>].
16. ROSCO. Diatabs™ - diagnostic tablets for bacterial identification. [cited 2021 1 November];23-26]. Available from: [https://www.rosco.dk/gfx/pdf/Diatabs%20-%20Users%20Guide\(2\).pdf](https://www.rosco.dk/gfx/pdf/Diatabs%20-%20Users%20Guide(2).pdf).
17. Wyllie AL, Pannekoek Y, Bovenkerk S, et al. Sequencing of the variable region of rpsB to discriminate between *Streptococcus pneumoniae* and other streptococcal species. *Open Biol*. 2017;7.
18. Jensen CS, Dam-Nielsen C, Arpi M. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry identification of large colony beta-hemolytic streptococci containing Lancefield groups A, C, and G. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:575-9.
19. Nybakken EJ, Oppegard O, Gilhuus M, Jensen CS, Mylvaganam H. Identification of *Streptococcus dysgalactiae* using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry; refining the database for improved identification. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99:115207.
20. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med*. 2002;8:1398-404.
21. Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, et al. Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol*. 2004;42:186-92.
22. Tsai CT, Chi CY, Ho CM, et al. Correlation of virulence genes to clinical manifestations and outcome in patients with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47:462-8.
23. Leitner E, Zollner-Schwetz I, Zarfel G, et al. Prevalence of emm types and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Austria. *Int J Med Microbiol*. 2015. 305:918-24.
24. Humar D, Datta V, Bast DJ, Beall B, De Azavedo JC, Nizet V. Streptolysin S and necrotising infections produced by group G *Streptococcus*. *Lancet*. 2002;359:124-9.
25. Andreoni F, Zurcher C, Tamutzer A, et al. Clindamycin Affects Group A Streptococcus Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis*. 2017;215:269-277.
26. Babiker A, Li X, Lai YL, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in beta-lactam antibiotic-treated patients with invasive beta-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:697-710.
27. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:547-54.
28. Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:443-7.
29. Smith A, Lamagni TL, Oliver I, Efstratiou A, George RC, Stuart JM. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis*. 2005;5:494-500.
30. Baracco, GJ. Infections Caused by Group C and G *Streptococcus* (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and Others): Epidemiological and Clinical Aspects. *Microbiol Spectr*. 2019; 7.