

# Invasieve groep A-streptokokkeninfecties

## Verheffing en respons 2022-2023

Brechje de Gier, Margreet te Wierik, Suhreta Mujakovic, Daan Notermans, Hester de Melker, Nina van Sorge

### Samenvatting

In 2022 was er een opvallend hoge incidentie van invasieve groep A-streptokokkeninfecties (iGAS) in Nederland, aanvankelijk vooral onder jonge kinderen, maar later in alle leeftijdsgroepen. In respons op deze verheffing is in januari 2023 de meldingsplicht en het beleid voor post-expositieprofylaxe onder huishoudcontacten van iGAS-patiënten verruimd. In dit artikel bespreken wij de surveillance van iGAS, de verheffing in 2022-2023 en de respons hierop. Ook worden voorlopige resultaten van enkele Nederlandse epidemiologische onderzoeken naar de iGAS-verheffing van 2022-2023 besproken. Uit deze onderzoeken bleek dat het aantal (huishoud)clusters lager was in de periode na verruiming van het profylaxebeleid, vergeleken met de periode ervoor. De acceptatie van de profylaxe onder huishoudcontacten van iGAS-patiënten was hoog. Ook bleek dat de verheffing in 2022 en 2023 in slechts beperkte mate was toe te schrijven aan toenames in virale infecties die de kans op iGAS verhogen, zoals influenza en waterpokken. In juni 2023 besloot het Responsteam iGAS het verruimde profylaxe- en meldingsbeleid voort te zetten tot in ieder geval juni 2024.

### Abstract

In 2022, a remarkably high incidence of invasive group A streptococcal (iGAS) infections was observed in the Netherlands. Initially a surge in iGAS was specifically observed among young children, but eventually this extended to all age groups. In response to this surge, the criteria for notification and the policy for post-exposure prophylaxis for contacts of iGAS patients was expanded in January 2023. In this article, we discuss iGAS surveillance, the 2022-2023 increase and response in the Netherlands. Preliminary results of several Dutch studies on the 2022-2023 iGAS increase are presented. The number of (household) clusters

was lower in the period after expansion of the prophylaxis policy compared to the period before. A high acceptance of prophylaxis was shown among household contacts. A further study showed that the increase in 2022-2023 could not be fully attributed to viral infections increasing iGAS risk, such as influenza and varicella. In June 2023, the national Response Team iGAS decided to maintain the expanded prophylaxis and notification policy until at least June 2024.

### Inleiding

De term groep A-streptokok (GAS) doelt op de grampositieve hemolytische bacterie *Streptococcus pyogenes*, hoewel ook enkele andere *Streptococcus*-species kunnen behoren tot lancefieldgroep A. GAS kan asymptomatisch in de orofarynx gedragen worden, maar kan ook een zeer breed spectrum aan ziektebeelden veroorzaken. De meest voorkomende GAS-infecties zijn niet-invasief, zoals faryngitis, roodvonk en impetigo (krentenbaard). Invasieve infecties met GAS (iGAS) zijn zeldzaam, maar kunnen fulminant verlopen. GAS kan invasieve ziekte veroor-

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven, dr. B. de Gier, epidemioloog, dr. M.J.M. te Wierik, arts Maatschappij & Gezondheid Infectieziektebestrijding. GGD Zuid-Limburg, dr. S. Mujakovic, epidemioloog. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog. Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis, Amsterdam, prof. dr. N.M. van Sorge, hoogleraar Translationele Microbiologie. Correspondentieadres: dr. B. de Gier (brechje.de.gier@rivm.nl).

zaken in vrijwel alle orgaansystemen en is verwekker van onder andere necrotiserende wekedeleninfecties, pneumonie, sepsis, meningitis, osteomyelitis en puerperale koorts of -sepsis (kraamvrouwenkoorts).

## Surveillance bronnen

Van 2008 tot en met 2022 waren slechts drie manifestaties van iGAS-infectie meldingsplichtig. Dit betekende dat patiënten met 'streptokokken-toxischeshocksyndroom' (STSS) en fasciitis necroticans met GAS aangetoond in een normaal steriel compartiment, door artsen en laboratoria bij de GGD gemeld dienden te worden, met als doel huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten van de indexpatiënt antibiotische profylaxe aan te bieden. De redenering achter dit selectieve profylaxebeleid was dat deze twee fulminante ziektebeelden mogelijk veroorzaakt worden door de meest virulente GAS-stammen. Hierdoor zou ook het risico op secundaire iGAS-infectie onder huishoudcontacten verhoogd kunnen zijn. Hoewel de selectieve meldingsplicht voor STSS en fasciitis necroticans niet op concreet bewijs gebaseerd was, is wel uit literatuur bekend dat huishoudcontacten van iGAS-patiënten in het algemeen een sterk verhoogd risico hebben op iGAS ten opzichte van de achtergrondincidentie (relatief risico 30-2000) [1].

Ook is sinds 2008 puerperale sepsis meldingsplichtig, waarbij bronopsporing het doel is. Incidenteel is een zorgverlener rond de bevalling drager van GAS en bron van meerdere gevallen van puerperale iGAS. Wanneer de GGD diverse puerperale iGAS-meldingen ontvangt met een gemeenschappelijke zorgverlener, dient deze zorgverlener bemonsterd te worden. Als de kweek een GAS aantoot, treedt een beroepsverbod in tot 24 uur na de aanvang van antibiotische therapie. Om de sensitiviteit van de bronopsporing te verhogen, is sinds medio 2016 ook koorts postpartum met GAS aangetoond uit de tractus urogenitalis meldingsplichtig.

Naast het landelijke aantal iGAS-meldingen gebruikt het RIVM een aantal aanvullende databronnen voor de surveillance van (i)GAS. Zo biedt ISIS-AR een beeld van de trend in het totale aantal GAS-kweken en bijbehorende antibioticumresistentie [2]. Ook het aantal isolaten dat wordt ingestuurd naar het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) en de *emm*-typen ervan geven

belangrijk aanvullend inzicht (zie hierna). Bij niet-invasieve GAS-infecties worden slechts zelden kweken afgenomen in Nederland, maar de trends in de syndromen 'streptokokkenangina/roodvonk' en 'impetigo/impetiginisatie' van Nivel Zorgregistraties bieden zicht op relevante trends.

## Typering

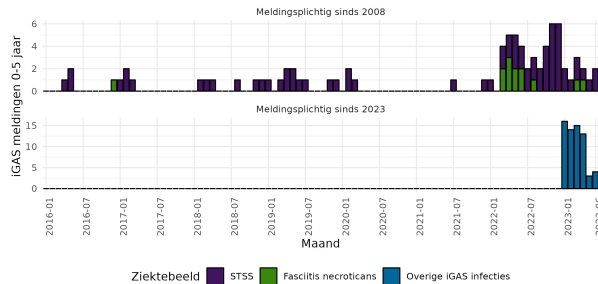
Veruit de meest gebruikte typeringsmethode voor GAS is de *emm*-typering, op basis van het gen coderend voor het M-eiwit. Er zijn zeer veel *emm*-typen bekend en er worden regelmatig nieuwe *emm*-typen beschreven. In Nederland vindt deze typering plaats bij het NRLBM. Al sinds 1982 worden GAS-isolaten naar het NRLBM gestuurd in het geval van GAS-meningitis [3]. Verdere moleculaire surveillance van iGAS was echter niet aan de orde. Vanaf 2019 zijn iGAS-isolaten van negen landelijk verspreide laboratoria prospectief verzameld en getypeerd. In april 2022 heeft het NRLBM landelijk opgeroepen tot insturen van GAS-isolaten gekweekt uit normaal steriel gebied, in respons op de verheffing begin 2022.

In 2019 verscheen een publicatie uit het Verenigd Koninkrijk (VK) waarin een nieuwe variant werd omschreven van het *emm*1.0-type, welke het voorgaande *emm*1.0-type ('M1<sub>global</sub>') verdrong [4]. Deze variant werd M1<sub>UK</sub> genoemd en vertoonde in vitro verhoogde productie van speA-toxine, een superantigeen dat de T-cel specifiek stimuleert. Ten tijde van de opkomst van M1<sub>UK</sub> werd in het VK verhoogde incidentie van zowel roodvonk als iGAS geobserveerd. Door de isolatenverzameling via het NRLBM sinds 2018 kon snel worden geïnventariseerd dat in 2019 ook in Nederland de meerderheid (64 procent) van de *emm*1.0-isolaten M1<sub>UK</sub> betrof [5], hoewel op dat moment hier geen verhoogde incidentie van roodvonk of iGAS werd waargenomen.

## Verheffing 2022-2023 en respons

In de jaren 2020 en 2021 was de incidentie van iGAS zeer laag, net als van veel andere infectieziekten, als gevolg van de COVID-19-bestrijdingsmaatregelen [6]. Na het afschalen van deze maatregelen begin 2022 werd een heropleving verwacht van vele infectieziekten, waaronder iGAS. De mate van deze heropleving van iGAS, met name onder jonge kinderen, was echter zorgwekkend (*figuur 1*). In 2022 werden 42 meldingen ontvangen van iGAS bij een kind

**Figuur 1.** Aantal meldingen van iGAS per maand bij kinderen tussen 0 en 5 jaar oud, januari 2016- juni 2023. NB De y-as verschilt tussen de deelgrafieken.

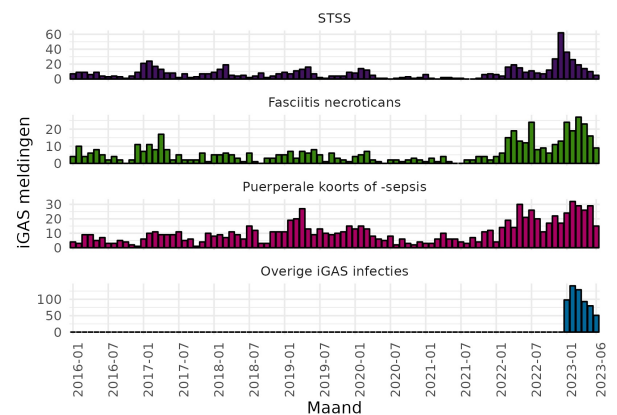


tussen 0 en 5 jaar, ten opzichte van gemiddeld zes meldingen per jaar in de periode 2016-2019 [7]. In relatieve zin betrof 13 procent van de iGAS-meldingen in 2022 een jong kind, waar dit in de jaren 2016-2019 tussen 2 en 7 procent varieerde. In het voorjaar van 2022 viel het aantal meldingen van jonge kinderen met fasciitis necroticans op, waarschijnlijk gerelateerd aan de zeer hoge incidentie van waterpokken in dat seizoen. Later in het jaar signaleerden kinderartsen opvallend veel GAS-pneumonie met pleura-empyem bij jonge kinderen [8].

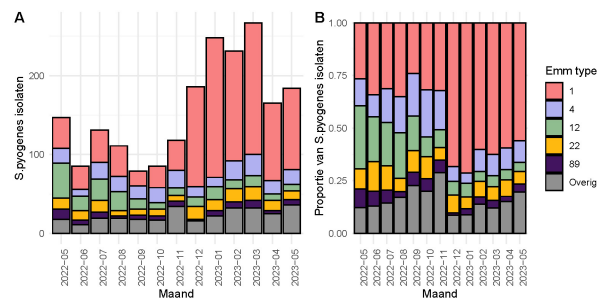
In december 2022 vertoonde het aantal STSS-meldingen bij volwassenen een zeer sterke stijging, met 62 meldingen terwijl vóór 2022 het hoogste aantal meldingen in een maand 24 betrof (figuur 2). Data van het NRLBM lieten zien dat in dezelfde maand het aandeel *emm1.0* onder de iGAS-isolaten scherp toenam tot boven de 60 procent (figuur 3) [7]. Whole-genome sequencing (WGS) van een steekproef van *emm1.0*-isolaten toonde aan dat alle 21 *emm1.0*-isolaten sinds mei 2022 M1<sub>UK</sub> betroffen. Onder asymptomatische dragers was in 2022-2023 het percentage *emm1.0* slechts rond 10 procent, wat duidt op een verhoogde invasiviteit van *emm1.0* ten opzichte van andere *emm*-typen [van Sorge, Rots et al, ongepubliceerde data].

De verheffing van iGAS onder kinderen vormde aanleiding voor vier afstemmingsoverleggen in 2022 (zie *supplementaire tabel 1, pagina 150*). Professionals werden geïnformeerd en gewaarschuwd met signalen in het Wekelijks overzicht infectieziektesignalen (in totaal 6) en twee (Lab)Infactberichten (zie signalen.rivm.nl). De inhoud van de (Lab)Infactberichten werd via de artsen-microbioloog

**Figuur 2.** Aantal meldingen van iGAS per maand en ziektebeeld, januari 2016-juni 2023. NB De y-as verschilt tussen de deelgrafieken.



**Figuur 3.** Aantal (A) en proportie (B) GAS-isolaten ontvangen door het NRLBM, per emm-type en maand, januari 2022 – mei 2023. Subtypen zoals *emm1.134* zijn weer geven onder het hoofdtype (*emm1*).



en via professionele beroepsverenigingen en wetenschappelijke verenigingen verder gedeeld met relevante beroepsgroepen zoals de huisartsen en kinderartsen. Ook werd in december 2022 een webpagina voor het algemeen publiek gestart over de verheffing [9]. De sterke STSS-verheffing in december en de stijging van het aandeel *emm1.0* vormden aanleiding tot opschaling tot een tot een Responsteam iGAS, dat in januari 2023 bijeenkwam (zie *supplementaire tabel 1, pagina 150*).

Het Responsteam besloot om het profylaxebeleid, en daarmee de meldingscriteria, uit te breiden, aanvan-

kelijk voor een half jaar. Waar voorheen alleen huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten van patiënten met STSS of fasciitis necroticans profylaxe aangeboden kregen, gold dit vanaf 19 januari 2023 voor huishoudcontacten van alle iGAS-patiënten. Als eerste keuze werd azitromycine gedurende drie dagen geadviseerd en als tweede keuze penicilline V of feneticilline gedurende 10 dagen gecombineerd met rifampicine gedurende de eerste vier dagen. Hierbij was het van belang te letten op resistentie tegen macroliden. Volgens ISIS-web was 5,6 procent van de GAS-isolaten gekweekt uit bloed of liquor in 2021-2022 ongevoelig voor erytromycine, en 9,5 procent van de GAS-isolaten uit alle kweken. Voor neonaten gold als eerste keuze amoxicilline oraal en als tweede azitromycine. Het doel van dit beleid was om secundaire iGAS-gevallen binnen het huishouden te voorkómen, de potentiële impact op de iGAS-incidentie in de gehele populatie was klein. De uitbreiding van de meldingscriteria en het profylaxebeleid is door het Responsteam iGAS eind juni 2023 geëvalueerd. Geconcludeerd werd dat de voorlopige resultaten van de geïnitieerde onderzoeken (zie hierna) een positief beeld van de impact van het verruimde profylaxebeleid schetsten. Het epidemiologische beeld liet ook tot en met juni 2023 nog een hoge ziektelast zien en een voortdurende dominantie van *emm*-type 1. Het Responsteam besloot om de verruiming van het profylaxe- en meldingsbeleid te verlengen met in ieder geval een jaar.

Het beleid waartoe in de responsteambijeenkomsten iGAS werd besloten en de onderbouwing daarvan werden in drie vervolg-(Lab)Infectieberichten gedeeld. Daarnaast werden meerdere vervolgsignalen in het Verslag van het Wekelijks Signaleringsoverleg opgenomen. De iGAS LCI-richtlijn is met spoed herzien in 2023. Het RIVM overlegde ook internationaal over de iGAS-situatie, onder andere via ECDC en WHO, aangezien ook in andere landen iGAS-verheffingen plaatsvonden sinds 2022 [10,11].

## Onderzoek naar aanleiding van de verheffing

Om mogelijke verklaringen of bestrijdingsopties voor de iGAS-verheffing te verkennen zijn in 2022-2023 verschillende epidemiologische onderzoeken begonnen. Hieronder bespreken wij voorlopige resultaten van deze onderzoeken, op het moment van schrijven (juli 2023).

### Risico op secundaire iGAS

Door de uitbreiding van de NRLBM iGAS-isolatencollectie sinds mei 2022, bood de ingestuurde patiëntinformatie behorende bij deze isolaten de mogelijkheid om vermoedelijke clusters te identificeren. Mogelijke clusters zijn geïdentificeerd op basis van *emm*-type, postcode en achternaam en ingedeeld in vermoedelijke huishoudclusters, buurt- en familieclusters. Deze mogelijk geclusterde isolaten worden in een later stadium met WGS bevestigd of verworpen als direct gerelateerd. In afwachting van de WGS-resultaten is een tussentijdse analyse uitgevoerd op 35 clusters met in totaal 73 isolaten.

Van het totale aantal van 1945 iGAS-patiënten met een GAS-isolaat ontvangen tussen mei 2022 en mei 2023, was in 35 gevallen sprake van mogelijke transmissie (1,8 procent). Dit percentage was hoger in de periode voor de wijziging van het profylaxebeleid (mei 2022-januari 2023) (2,1 procent) dan in de periode februari-mei 2023 (1,4 procent). Wanneer alleen huishoudclusters in de analyse werden meegenomen was dit verschil nog groter, namelijk 0,96 procent versus 0,37 procent. Naast het effect van de periode viel op dat het percentage indexen met transmissie hoger was indien de GAS een *emm1* betrof (2,9 procent). Uit multivariabele logistische regressie, gecorrigeerd voor periode, geslacht en leeftijd, bleek het hebben van een *emm1*-iGAS-infectie (OR 4,9 (95 procent BI 2,2-13,4)) een onafhankelijke risicofactor voor mogelijke transmissie. Ook de periode voor wijziging van het profylaxebeleid liet in het multivariabele model een verhoogde, maar niet significante OR zien (OR 1,9 (95 procent BI 0,9-4,0)) [de Gier, van Sorge et al, ongepubliceerde data].

### Associatie met virale infecties - tijdreeksanalyse

Uit de literatuur en eerder Nederlands onderzoek was al bekend dat bepaalde virale infecties de kans op iGAS verhogen. Met name influenza en waterpokken zijn bekende risicofactoren voor iGAS [12,13]. Bij een onderzoek door kinderartsen werd gevonden dat van de 49 kinderen met iGAS tussen juli 2021 en juni 2022, de ziekte bij 16 kinderen (33 procent) werd voorafgegaan door waterpokken en bij 9 kinderen (18 procent) door influenza [8]. De heropleving van deze virale infecties na de COVID-periode zou daarom een mogelijke (deel)verklaring zijn voor de iGAS-verheffing.

Het RIVM heeft een tijdreeksanalyse uitgevoerd,



waarbij met een statistisch model geschat is welk aandeel van iGAS-infecties geassocieerd kan worden aan virale pathogenen. Uit voorlopige resultaten bleek dat in de gehele studieperiode (januari 2010-maart 2023) gemiddeld 50 procent (95 procent BI 13-77) van de GAS-huid- en wekedeleninfecties bij jonge kinderen statistisch toe te schrijven was aan waterpokken. In 2022 en 2023 was dit percentage lager: 40 procent respectievelijk 9 procent. Van GAS-pneumonie en sepsis bij kinderen (0-5 jaar) was naar schatting 30 procent toe te schrijven aan respiratoire virussen, bij volwassenen betreft dit 13 procent. Deze percentages lagen wel iets hoger in 2022-2023, met name voor influenza A. SARS-CoV-2 leek geen belangrijke risicofactor te vormen voor iGAS. Slechts een deel van de toename van iGAS in 2022-2023 kon verklaard worden door respiratoire virussen en waterpokken; deze pathogenen vormden daarom een gedeeltelijke, maar geen afdoende verklaring voor de iGAS-verheffing [de Gier, van de Kasstele et al, ongepubliceerde data].

### Risicofactoren voor iGAS bij jonge kinderen

Tussen februari en mei 2023 heeft het RIVM een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd onder ouders van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar oud. Voor ieder kind in deze leeftijdsgroep dat gemeld werd met een iGAS-infectie, zijn 10 ouders van kinderen met hetzelfde geboortjaar en geslacht uitgenodigd om, net als de ouders van de gemelde casus, een vragenlijst in te vullen over mogelijke risicofactoren in de omgeving van het kind en over voorafgaande symptomen van (virale) infecties. Uit voorlopige resultaten bleek, in overeenstemming met de literatuur, dat waterpokken een risicofactor vormt, ondanks de zeer lage incidentie van waterpokken in de studieperiode. Ook blijkt de kans op iGAS verhoogd wanneer in de omgeving van het kind (zoals huishouden, opvang of school) personen zijn met symptomen van niet-invasieve GAS-infectie (roodvonk, krentenbaard of keelontsteking) [Hazelhorst et al, ongepubliceerde data].

### Acceptatie nieuw profylaxebeleid 2023

Gelijktijdig met de implementatie van het verruimde profylaxebeleid is onderzoek gestart naar de acceptatie en haalbaarheid van dit nieuwe beleid. Door 20 GGD-en zijn huishoudcontacten en vergelijkbare nauwe contacten van iGAS-patiënten die in

aanmerking kwamen voor profylaxe, opgevolgd. Zij zijn drie keer telefonisch bevestigd over eventuele klachten en de profylaxe-inname. In totaal zijn 634 contacten van 266 indexen bevestigd. Circa 97 procent was bereid om profylaxe in te nemen. Een zeer klein deel (minder dan 1 procent) weigerde profylaxe en overige deelnemers werden te laat bereikt voor het voorschrijven van profylaxe. Het meest voorgeschreven antibioticum was azitromycine (90 procent), gevolgd door amoxicilline (5 procent). Het laatste werd voornamelijk voor zuigelingen tot 1 jaar voorgeschreven. Andere gebruikte antibiotica waren: clindamycine, amoxicilline/clavulaanzuur en feneticilline. Van alle contacten die profylaxe hebben gebruikt heeft 4 procent (milde) klachten passend bij niet-invasieve GAS-infectie ontwikkeld. Er waren geen secundaire iGAS-gevallen bekend onder deze contacten. [Mujakovic et al, ongepubliceerde data].

### Conclusie

De iGAS-verheffing in 2022-2023 werd aanvankelijk vooral geobserveerd bij jonge kinderen, waarbij de hoge incidentie van waterpokken in voorjaar 2022 en een aantal respiratoire virussen een rol speelden. Vanaf december 2022 was ook de iGAS-incidentie onder volwassenen zeer hoog en gekenmerkt door een dominantie van *emm*-type 1, waarbinnen een nieuwe variant 'M1<sub>UK</sub>' met mogelijk verhoogde virulentie het vorige *emm*1-type heeft verdrongen. Hierop besloot het Responsteam iGAS in januari 2023 en juni 2023 dat huishoudcontacten van alle iGAS-patiënten profylaxe aangeboden dienden te krijgen. Voorlopige resultaten van Nederlands onderzoek lieten zien dat de acceptatie van deze profylaxe onder contacten zeer hoog is en dat het aantal (huishoud)clusters van iGAS is afgenomen na januari 2023. Heropleving van virale risicofactoren voor iGAS, zoals waterpokken en influenza boden geen volledige verklaring voor de stijging van de incidentie. De voorlopige continuering van het verruimde profylaxebeleid kan bijdragen aan verlaging van de iGAS-ziektelast, hoewel het geen invloed zal hebben op de incidentie van losstaande gevallen. Het profylaxebeleid wordt opnieuw geëvalueerd medio 2024.

(Voor de supplementaire tabel 1 en de referenties, zie pagina 150).

## Supplementaire tabel 1. Responsactiviteiten toename invasieve GAS (iGAS)-infecties – april 2022 - juli 2023

Weeknr.	Respons	Toelichting
2022		
15	S	
16-17		
18	S, AO	
19	(L) 1	- Alertheid gevraagd vanwege verheffing - Meldingsplicht - Typeren iGAS-isolaten - Delen bericht
20	AO	
21		
22	AO	
23		
24	S	
25-28		
29	S	
30-33		
34	S	
35-47		
48	S	
49		
50	U, AO, (L) 2	- Extra vraag Osiris - Alertheid gevraagd vanwege aanhoudende verheffing bij jonge kinderen - Advies - Meldingsplicht - Typeren <i>S. pyogenes</i> -isolaten - Delen bericht
51	AOO	
52		

U = Update publiekspagina RIVM

AO = Afstemmingsoverleg

RT = Responsteam

S = Signaal naar professionals

AOO = Afstemmingsoverleg Onderzoek

(L)I = (Lab)infect

Weeknr.	Respons	Toelichting
2023		
1	S, U	
2	AOO, RT	- Case-control onderzoek kinderen - iGAS tijdsreeksanalyses - Risicofactoren secundaire iGAS binnen huishoudens (met <i>emm</i> -typering & WGS) - Overbrugging <i>emm</i> -typeringen ingestuurde iGAS-isolaten - Vanuit RT: GGD-onderzoek evaluatie verruimde meldingsplicht: contacten bereid profylaxe te nemen? Ontwikkel contacten passende klachten?
3	S, (L) 3	- Aanleiding 3e (Lab)infect - Aanvullende maatregelen - Evaluatie, registratie en insturen isolaten - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen
4-5		
6	(L) 4	- Profylaxe van iGAS bij neonaten - Toelichting op de meldingscriteria - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen
7	S, U	
8-10		
11	U	
12-13		
14	S	
15		
16	U	
17-19		
20	U	
21	S	
22-25		
26	RT	
27	U, (L) 5	- Voorlopige voortzetting van huidige, verruimde meldingscriteria - Huidige epidemiologische situatie - Besluitvorming responsteam - Consultaties LCI: toelichting meldingsplicht en profylaxe, met name bij neonaten - Samenwerking arts infectieziektebestrijding en huisarts zal worden gestroomlijnd - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen - Onderzoek naar aanleiding van de verheffing
28-30		

## Referenties

- Adebanjo T, Apostol M, Alden N, et al. Evaluating Household Transmission of Invasive Group A Streptococcus Disease in the United States Using Population-based Surveillance Data, 2013-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1478-81.
- Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill*. 2017;22(46).
- van der Putten BCL, Vlamincx BJM, de Gier B, Freudenburg-de Graaf W, van Sorge NM. Group A Streptococcal Meningitis With the M1UK Variant in the Netherlands. *JAMA*. 2023;329:1791-2.
- Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 Streptococcus pyogenes clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1209-18.
- Rumke LW, de Gier B, Vestjens SMT, et al. Dominance of M1(UK) clade among Dutch M1 Streptococcus pyogenes. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:539-40.
- Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e360-e70.
- de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, et al. Increase in invasive group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1).
- van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, et al. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42:e122-e4.
- RIVM. Meldingen van invasieve GAS-infecties in Nederland <https://www.rivm.nl/groep-a-streptokokkeninfecties-gas/meldingen-van-invasieve-gas-infecties-in-nederland>.
- Guy R, Henderson KL, Coelho J, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1).
- Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent Streptococcus pyogenes M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(26).
- Imohl M, van der Linden M, Reinert RR, Ritter K. Invasive group A streptococcal disease and association with varicella in Germany, 1996-2009. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;62:101-9.
- de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:453-8.