

Veranderde epidemiologie van invasieve groep A-streptokokkeninfecties bij kinderen

Evelien van Kempen, Nam Nam Cheung, Nina van Sorge, Emmeline Buddingh', Mirjam van Veen

Samenvatting

Sinds 2022 wordt zowel bij kinderen als volwassenen een toename van invasieve groep A-streptokokkeninfecties (iGAS) gezien ten opzichte van de pre-COVID-19-periode. De klinische presentatie van iGAS is divers, wat onder andere te maken heeft met het brede repertoire aan virulentiefactoren die kunnen interfereren met verschillende afweermechanismen. In de recente verheffing worden pneumonie met pleura-empyeem, fasciitis necroticans en meningitis relatief vaker gezien dan voorheen. Ook zijn er relatief meer opnames op de kinder-IC en lijkt de mortaliteit hoger dan voor COVID-19. De oorzaak van de recente toename en verschuiving in klinische beelden is waarschijnlijk multifactorieel. Zo was er waarschijnlijk een verminderde opbouw van immuniteit gedurende de COVID-19-periode, namen infecties met virussen nadien toe en werd er een verandering in *emm*-typedominantie gezien.

Summary

Since 2022 an increase in invasive group A-streptococcal disease (iGAS) is seen in children and adults in comparison to the pre-COVID-19 era. There is a wide variety in clinical presentations, caused among others by the broad repertoire of virulence factors interfering with the different immune responses. During the current surge, pneumonia with empyema, necrotizing fasciitis and meningitis are more frequently reported than pre-COVID-19. Moreover, an increase in pediatric ICU admission is observed and mortality seems higher. The cause of current iGAS surge and shift in clinical presentation is probably multifactorial. Hypotheses are lack of immune stimulation due to prolonged reduction of exposure to viruses and bacteria during COVID-19 period, post-pandemic increase in co-circulating viruses and changes in *emm*-type dominance.

Introductie

Sinds 2022 wordt een toename gezien in het aantal kinderen met een invasieve groep A-streptokokkeninfectie ten opzichte van de pre-COVID-19-periode. In dit artikel geven wij een overzicht over de groep A-streptokokken en over deze toename.

Groep A-streptokokken

Groep A-streptokokken (GAS, hoofdzakelijk *Streptococcus pyogenes*) zijn grampositieve, bèta-hemolytische, facultatief anaerobe bacteriën die in ketens groeien [1]. GAS is een strikt humaan pathogeen, met de mens als enige reservoir. De besmettingsroute is via druppelinfectie (vanuit de keel) en via (in)direct contact, met name vanuit wonden van de handen. GAS kan worden onderverdeeld in *emm*-(sub)typen op basis van de nucleotidensequentie van 150 baseparen in het *emm*-gen, dat codeert voor het M-eiwit. Er zijn meer dan 250 *emm*-(sub)typen bekend. De wereldwijde distributie hiervan wisselt, waarbij *emm*-typen 1 en 12 in westerse landen domineren bij

Juliana Kinderziekenhuis-Hagaziekenhuis, Den Haag, afdeling Kindergeneeskunde. E. van Kempen, aios kindergeneeskunde, PhD-student; dr. M. van Veen, kinderarts.

Hagaziekenhuis, Den Haag, afdeling Medische Microbiologie, dr. N.N. Cheung, arts-microbioloog. Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis, afdeling Medische microbiologie en infectiepreventie; dr. N. M. van Sorge, professor Translatie Microbiologie en hoofd Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis. Willem-Alexander Kinderziekenhuis - LUMC, Leiden, afdeling Kinderinfectiologie-immunologie, dr. E. Buddingh', kinderarts-infectioloog/immunoloog. Correspondentieadres: Evelien van Kempen, (e.vankempen@hagaziekenhuis.nl).

invasieve infecties. Het M-eiwit zelf is een virulentiefactor en eiwitvariatie faciliteert immuun-escape. Naast het M-eiwit heeft GAS een breed en divers repertoire aan virulentiefactoren, wat bijdraagt aan overleving in de gastheer. Hierna wordt dit verder toegelicht.

Antibioticumresistentie tegen bètalactamantibiotica is niet of nauwelijks in Nederland noch wereldwijd gerapporteerd. Dit in tegenstelling tot resistentie tegen andere antibiotica, zoals clindamycine, macroliden en doxycycline, die wel gestaag lijkt toe te nemen en van belang is bij penicilline-overgevoeligheid.

Ziektebeelden

GAS kunnen de huid, inclusief perianale en vaginale slijmvliezen, en de neus/keelholte koloniseren, wat leidt tot asymptomatisch dragerschap. Infectie met GAS kan een breed scala aan ziektebeelden veroorzaken. Deze worden onderverdeeld in niet-invasieve en invasieve infecties. Niet-invasieve infecties zijn bijvoorbeeld roodvonk, impetigo en tonsillitis. Bij een invasieve infectie (iGAS) infecteert de groep A-streptokok een normaal steriel lichaamscompartiment, zoals de bloedbaan of pleura. iGAS-presentaties zijn divers en omvatten onder andere fasciitis necroticans (FN), streptokokkentoxine gemedieerd shocksyndroom (STSS), bacteriëmie, sepsis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, pneumonie en pleura-empyeem. Deze beelden hebben een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Mortaliteit van iGAS bij kinderen is in hoge-inkomenslanden geschat rond 2 procent, maar kan bij vertraging in behandeling oplopen tot 60 à 70 procent [2]. Een recente Europese prospectieve cohortstudie bij kinderen die in het ziekenhuis opgenomen werden met iGAS toont dat 12 procent nog beperkingen heeft bij ontslag [2]. Daarnaast kunnen, ook non-invasieve, GAS-infecties immunogemedieerde complicaties veroorzaken, zoals acute post-streptokokkenglomerulonefritis (APSGN) en reumatische hartziekte (RHD) [3,4]. Deze aandoeningen spelen vooral een grote rol in lage-inkomenslanden.

In de pathogenese van de diverse klinische presentaties spelen host-bacterie-interacties een belangrijke rol. Dit betreft karakteristieken van de bacterie (genotype en diverse virulentiefactoren), transmissiefactoren (porte d'entrée, grootte van het

inoculum), gastheerspecifieke factoren (algemene en specifieke afweer, HLA-fenotype), specifieke risicofactoren en factoren gelieerd aan interactie (voorafgaande infecties).

Het brede repertoire aan virulentiefactoren zorgt ervoor dat GAS kunnen interfereren met verschillende afweermechanismen [1]:

- blokkering van chemotaxie van neutrofielen door de proteases C5a peptidase en SpyCEP, die respectievelijk C5a en IL-8 afbreken;
- cellysis van onder andere epitheel en granulocyten door de porievormende toxinen streptolysine O en streptolysine S (SLO en SLS);
- verminderde opsonisatie ten gevolge van de enzymen EndoS en IdeS. EndoS zorgt voor deglycosylering van de constante regio (Fc) van de IgG zware keten waardoor het zijn downstreamfuncties, complementactivatie en interactie met IgG-receptoren verliest. IdeS knipt IgG op het hingegebied, waardoor het niet meer functioneel is;
- aspecifieke T-celactivatie door streptokokken pyrogene exotoxinen (Spe's of superantigenen genoemd). Spe's verbinden de MHC-II-moleculen van de antigeen-presenterende cel (APC) en de variabele regio van de β -keten van de T-celreceptor ($V\beta$ -TCR) die niet afhankelijk is van een specifiek antigeen. Het gevolg is dat ongeveer 20 procent van de T-cellen op aspecifieke wijze wordt geactiveerd, wat leidt tot massale vrijmaking van pro-inflammatoire cytokinen. Spe's lijken een belangrijke rol te spelen bij invasieve GAS-infecties, met name bij FN en STSS;
- moleculaire mimicry en hierdoor ontsnappen aan fagocytose: het M-eiwit, S-eiwit en hyaluronzuurkapsel zorgen ervoor dat de GAS-bacterie onzichtbaar wordt voor het afweersysteem. Het hyaluronzuurkapsel lijkt op lichaamseigen hyaluronzuur. Het M-eiwit doet dit door meerdere gastheercomponenten, zoals fibrinogeen, te binden. Het S-eiwit bindt onderdelen van de rode bloedcelmembraan aan de GAS-bacterie;
- afbreken en onschadelijk maken van NET's (neutrophil extracellular traps, een uitscheidingsproduct van neutrofielen) door streptokokken-DNases, zoals Sda1, waar-

door de antimicrobiële activiteit verloren gaat;

- inactivatie van het antimicrobiële peptide LL-37 door de uitgescheiden moleculen SIC en SpeB.

Het is nog onvoldoende bekend welke factoren leiden tot alleen dragerschap versus het ontwikkelen van iGAS [5,6]. Enkele van de genoemde virulentiefactoren spelen niet alleen een rol bij ziekte, maar ook bij het bewerkstelligen van dragerschap, zoals de Spe's. Als gevolg van het ontstaan van een inflammatoir milieu in de nasofarynx komen waarschijnlijk bindingsplaatsen vrij waardoor GAS-kolonisatie bevorderd wordt.

Epidemiologie – iGAS-toename

De meldingsplicht voor klinische beelden van iGAS bij kinderen gold tot januari 2023 alleen voor fasciitis necroticans en STSS. Op basis van deze meldingen werd sinds 2022 een toename van iGAS-infecties gezien. Dit was initieel vooral bij kinderen tussen 0 en 5 jaar, maar vanaf november 2022 werd dit gevolgd door een stijging in het aantal meldingen van iGAS bij volwassenen [7]. In totaal registreerde het RIVM in 2022 42 meldingen van STSS en FN bij kinderen van 0 tot 5 jaar ten opzichte van een jaarlijks gemiddelde van zes meldingen tussen 2016 en 2019 [7]. Andere presentaties van iGAS werden daarentegen niet systematisch gerapporteerd. Op basis van onderzoek verricht door zeven Nederlandse ziekenhuizen met data van alle presentaties van iGAS bij kinderen van 0 tot 18 jaar werd echter ook een toename gezien [8]. De studie vergeleek periode 2018 tot 2019 met juli 2021 tot juni 2022. Het aantal iGAS-gevallen steeg van 2,1 per maand naar 5,6 per maand [8]. Een toename in het aantal gevallen van kinderen met iGAS werd ook gerapporteerd in andere Europese landen, onder andere het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Spanje, Italië [9-12].

Klinische presentatie

Naast een toename in de iGAS-incidentie, is er ook sprake van een verschuiving in klinische presentatie. Zo blijkt uit het eerdergenoemde onderzoek dat de hoofddiagnose tijdens de huidige verheffing pneumonie met pleura-empyeem was, versus sepsis pre-COVID-19 [8]. Dit blijkt ook uit data van de nog tot in 2024 lopende COPP-iGAS-studie. In deze landelijke multicenter retro- en prospectieve cohortstudie worden kinderen van 0 tot 18 jaar

geïncubeerd die met iGAS in het ziekenhuis zijn opgenomen. De resultaten worden direct op de website getoond (www.infectiekids.nl/scientific-dashboard/). Het retrospectieve gedeelte beslaat de periode 2015 tot 2022 en het prospectieve gedeelte is gestart in 2023. Hoewel dit onderzoek bij het schrijven van dit artikel nog loopt, wordt in de tot nu toe verzamelde gegevens ook gezien dat pulmonale infecties post-pandemisch vaker voorkomen dan in de periode voor 2020 (zie de website voor actuele gegevens). Opvallend in de huidige uitbraak is de toename van eerder weinig frequente iGAS-presentaties, zoals fasciitis necroticans en meningitis [7,8, COPP-iGAS studie]. Uit het onderzoek van Van der Putten et al. naar het aantal GAS-meningitis op basis van GAS geïsoleerd uit liquor bleek eveneens een toename bij zowel volwassenen als kinderen [13]. Over de gehele populatie betrof dit tussen 1982 en 2021 ongeveer vijf gevallen per jaar versus 19 in 2022 en 22 in 2023. Ook op Europees niveau wordt een verschuiving in klinische presentatie gezien met heden vooral pneumonie met pleura-empyeem als meest voorkomende presentatie en een hogere frequentie van eerder minder frequent voorkomende presentaties zoals meningitis [10-12].

Het is momenteel nog onduidelijk of een toename in varicella-infecties post-COVID heeft bijgedragen aan de verheffing van iGAS-gevallen bij jonge kinderen. In het eerdere onderzoek van Van Kempen et al. hadden alle kinderen met FN een recente varicella-infectie (33 procent), hetgeen ook een bekende risicofactor is voor dit ziektebeeld [8]. In de COPP-iGAS-studie wordt momenteel echter geen toename gezien van voorafgaande varicella-infecties bij de kinderen met iGAS voor en na de COVID-pandemie. In Europa leek er alleen van Portugal een grote bijdrage te zijn van voorafgaande varicella-infecties in de huidige verheffing (24 procent van alle iGAS-gevallen) [12]. Een deel van de kinderen met iGAS had in de studie van Van Kempen et al. een voorafgaande influenza-infectie (18 procent) doorgemaakt, waarna vooral pleura-empyeem werd gezien [8]. Dit wordt met de huidige data van de COPP-iGAS-studie bevestigd, waarbij ongeveer een derde van de kinderen een voorafgaande virale luchtweginfectie heeft. Dit lijkt niet significant anders dan voor de komst van COVID. In het Verenigd Koninkrijk, Portugal en Frankrijk is in respectievelijk 25 tot 30, 24 procent en 56 procent van alle iGAS-gevallen sprake van een voorafgaande of

gelijktijdige virale respiratoire infectie [10-12,14].

Outcome

In Nederland lijkt de klinische uitkomst in de huidige epidemie verslechterd ten opzichte van de periode voor COVID. Op basis van data uit de COPP-iGAS-studie wordt gezien dat opname van kinderen op de IC is toegenomen. Hieraan gekoppeld lijkt de huidige verheffing van iGAS een toename van mortaliteit te kennen van 3 procent pre-pandemisch naar 6 procent post-pandemisch [8].

Hypothese toename iGAS

Er zijn verschillende hypothesen voor de oorzaak van deze verheffing [8,15]. Enerzijds wordt gedacht dat er door de COVID-19-maatregelen minder immuniteit is opgebouwd door verminderde blootstelling aan zowel GAS als respiratoire virussen. Dit concept staat bekend als 'immunity debt'. Anderzijds hebben deze non-farmaceutische maatregelen ook gezorgd voor een afname van onder andere iGAS tijdens de COVID-19-pandemie. Een tweede mogelijke oorzaak is de verhoogde circulatie van virussen, waarbij varicella- en influenza-infecties bekende risicofactoren voor iGAS zijn. Een derde hypothese is dat een toenemend deel van invasieve infecties veroorzaakt wordt door een variant (M1uk) met verhoogde toxineproductie. Dit werd ook gezien in het onderzoek van Van der Putten et al., waarbij voor GAS-meningitis het aandeel M1uk onder *emm1.0* isolaten 79 procent bedroeg [13].

Om de iGAS-toename bij kinderen beter in kaart te brengen, zijn verdere studies nodig. Voorbeelden hiervan zijn de eerdergenoemde Nederlandse COPP-iGAS-studie. Op Europees niveau loopt de PEGASUS-studie, waarin de incidentie en het klinisch fenotype inclusief uitkomst van iGAS bij kinderen voor, tijdens en na COVID in 10 Europese landen wordt onderzocht (<https://www.pegasus-study.eu/>).

Conclusie

Sinds 2022 zien wij in Nederland en in andere Europese landen een toename van iGAS bij kinderen ten opzichte van de periode voor COVID. Hierbij lijkt er sprake te zijn van een verschuiving in klinische presentatie, met als hoofdpresentatie pneumonie met pleura-empyeem. Ook voorheen minder vaak voorkomende klinische presentaties, zowel fasciitis

necroticans als meningitis, worden nu vaker gezien. In Nederland lijken de uitkomsten, gemeten aan de hand van kinder-IC-opname en mortaliteit, slechter dan voor COVID.

Dankbetuiging

Wij willen alle onderzoekers binnen het COPP-iGAS-consortium bedanken voor hun werk en bijdrage aan dit onderzoek.

Referenties

1. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):431-47.
2. Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, et al. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective. *Eur J Pediatr.* 2023;182:697-706.
3. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713-22.
4. Dietrich ML, Steele RW. Group A Streptococcus. *Pediatr Rev.* 2018;39(8):379-91.
5. Brouwer S, Barnett TC, Ly D, et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun.* 2020 Oct 6;11(1):5018.
6. Zeppa JJ, Kasper KJ, Mohorovic I, Mazzuca DM, Haeryfar SMM, McCormick JK. Nasopharyngeal infection by *Streptococcus pyogenes* requires superantigen-responsive V β -specific T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(38):10226-31.
7. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M; ISIS-AR Study Group; GAS Study group et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):2200941.
8. van Kempen EB., Buijning-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. *The Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):e122-e124.
9. World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. Geneva: WHO; 2022. Beschikbaar: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429> [Geraadpleegd op 01-10-2023].
10. Guy R, Henderson KL, Coelho J et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):2200942.
11. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, PedGAS-netWorking Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019–2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;27:100597.
12. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, et al; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections; Portuguese Study Group of Pediatric Invasive Streptococcal Disease; Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1UK and diverse *emm12* isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill.* 2023;28(36):2300427.

13. Van der Putten BCL, Vlaminckx 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(20):1791-2.

14. Sante Publique France. Infection invasive a streptocoque du groupe-a point de situation epidemiologique au 1er janvier 2023. Beschikbaar: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/>

infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-point-de-situation-epidemiologique-au-1er-janvier-2023. [Geraadpleegd op 01-10-2023].

15. Bamford A, Whittaker E. Resurgence of group A streptococcal disease in children. *BMJ* 2023;380:p43/
