

Intraveneuze immunoglobulinen bij necrotiserende fasciitis door invasieve *Streptococcus pyogenes*

M.J.A. Zeemeijer ^{a*}, W.A. Draaisma ^b, M.C. Loubert ^c,
A.D. Graafland ^d en R. Lange ^e

^a Stagiair farmacie Universiteit Utrecht, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.
Thans werkzaam als apotheker in de industrie.

^b AIOS Heelkunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^c Chirurg, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^d Internist-intensivist, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^e Ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

* Correspondentie: marijnzeemeijer@hotmail.com.

Kernpunten

- Adequate antibiotische therapie bij een infectie met *Streptococcus pyogenes* kan bestaan uit clindamycine en een penicilline.
- Intraveneuze immunoglobulinen kunnen bij progressie van de infectie ondanks adequate antibiotische therapie, een waardevolle therapeutische interventie zijn.

Een invasieve infectie met *Streptococcus pyogenes* (een groep-A-streptokok of GAS) kan resulteren in necrotiserende fasciitis, waarbij weke delen van het lichaam snel en pijnlijk necrotiseren. Een dergelijke infectie kan lastig te genezen zijn. Bovendien kan het *streptococcal toxic shock syndrome* optreden, met dikwijls een levensgevaarlijke hypotensie.

Antibiotische therapie is niet altijd afdoende om een uitbreidende necrose te stoppen. In onderstaande casus wordt de toepassing van intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) als behandelmogelijkheid bij een ernstige GAS-infectie besproken.

Casus

Meneer A. (68-jaar, blanco voorgeschiedenis) presenteert zich met een sinds een dag toenemend pijnlijke en gezwollen middelvinger (links), veroorzaakt door een wondje. De pijnlijke zwelling is uitbreidend, de vingertop is blauwzwart verkleurd en de temperatuur is 37,1°C. Aanvankelijk vermoedt men erysipelas of cellulitis, zodat na opname wordt gestart met intraveneus flucloxacilline en benzylpenicilline.

Enkele uren na opname krijgt meneer A. hoge koorts, tot 39,0°C; daarbij nemen pijn, roodheid en zwelling toe, bovendien is de eindfalax van de middelvinger nu necrotisch. Herhaald laboratoriumonderzoek laat een verhoogd gehalte C-reactieve proteïne zien: 104 mg/l (normaal <10). Onder verdenking van een snel en hevig verlopende infectie met *S. pyogenes* wordt meneer A. met spoed geopereerd, waarbij de derde straal van de linkerhand aan de flexorzijde volledig wordt opengelegd tot het niveau van het metacarpofalangeale gewricht III (kootgewricht), alwaar het weefsel

Abstract

Intravenous immunoglobulins for necrotising fasciitis caused by invasive Streptococcus pyogenes

A patient with a painful, dark-blue finger wound was diagnosed with a *S. pyogenes* infection. The patient was treated with benzylpenicillin, clindamycin and gentamycin. As the infection progressed despite the antibiotic treatment, intravenous immunoglobulins were administered. Rapidly the progression of the infection was halted. Because of non-reversible necrosis, the affected finger was amputated afterwards.

In the literature, the combination of clindamycin with a penicillin is considered to be the optimal antibiotic therapy. However, this antibiotic treatment can be insufficient. Studies have shown that subjects with decreased function of the humoral immune system are more susceptible to invasive *S. pyogenes* infections. This finding was the rationale for the administration of intravenous immunoglobulins. There is still no convincing evidence for their possible beneficial actions. Despite the lack of proof, several case reports in literature support their use in specific situations.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):144-146

weer vitaal oogt. Uit de geopende vingerloge wordt vocht gekweekt. Uit de kweek blijkt dat het hoogstwaarschijnlijk gaat om *S. pyogenes* met de exotoxinen A en C. Men besluit de intraveneuze toediening van benzylpenicilline te continueren en hieraan clindamycine en een eenmalige gift gentamycine toe te voegen. De flucloxacillinetoeediening wordt gestaakt.

Een dag later stabiliseert de situatie, maar na 48 uur nemen roodheid en zwelling opnieuw toe. Laboratoriumonderzoek toont een verder verhoogde waarde C-reactieve proteïne tot 364 mg/l. Wegens objectieve progressie van de GAS-infectie besluit men tot operatieve reïnterventie. Diverse incisies worden geplaatst op de onder- en de bovenarm tot op de fascie, waarbij wederom veel oedemateus helder vocht afloopt. De bursa olecrani links wordt tevens volledig geopend. De fascie toont hyperemie zonder tekenen van ischemie. De intraveneuze antibiotica worden gecontinueerd. Vanwege onvoldoende remissie ondanks chirurgie en antibiotica, besluit men IVIG te geven (dosering 1 g·kg⁻¹·d⁻¹) in een poging de agressieve exotoxinen te neutraliseren en zo verdere uitbreiding van de weefselschade te voorkomen. De tijdsduur van toediening en de dosis worden voor meneer A. geraamd op 48 uur respectievelijk 140 g IVIG. De toediening kan echter al na 24 uur worden gestaakt vanwege de snelle en gunstige reactie van de patiënt. Koorts, roodheid en zwelling nemen af en tevens normaliseren de ontstekingsparameters in het bloed.

De aangedane middelvinger laat desondanks voortgang zien van de ontsteking met necrotische kenmerken. Daarom besluit men vijf dagen na opname tot amputatie van deze vinger. Twaalf dagen na opname is zowel de linkerhand als de arm fraai genezen. Na zestien dagen opname wordt de clindamycinetoediening gestopt. Meneer A. kan in goede conditie naar huis. Te zijner tijd zal de plastisch chirurg een handversmalling uitvoeren teneinde het revalidatieproces en de functionaliteit van zijn hand te bevorderen.

Groep-A-streptokokken

Groep-A-streptokokken (GAS) zijn gram-positieve aerobe bacteriën die onder andere de farynx en de huid infecteren [1, 2]. In de media zijn GAS bekend geworden als ‘vleesetende bacteriën’. Ze zijn in staat tot volledige hemolyse (β -hemolytisch). In sommige gevallen treedt een invasieve infectie op [3].

GAS zijn in te delen aan de hand van het type polysaccharide-kapsel-antigenen (groep A-T) [4-6]. Verder worden streptokokken ingedeeld naar hun type oppervlakteantigenen (M-, T- en R-eiwitten). Het M-eiwit bemoeilijkt fagocytose van de streptokokken door immuuncellen en is mucoadhesief. Vooral GAS met M1- en M3-eiwitten kunnen gevaarlijke virulentiefactoren tot expressie brengen, zoals de exotoxinen SPE A en C [5, 7-10]. Deze exotoxinen zijn superantigenen en kunnen door directe koppeling van een T-cel aan een antigeen-presenterende cel een zeer omvangrijke immuunrespons uitlokken [11-14]. SPE A en C geven hierdoor een hoog risico op het *streptococcal toxic shock syndrome*. Dit syndroom wordt gekenmerkt door ernstige hypotensie en orgaanfalen, en resulteert in een hoge mortaliteit (81%) [15-18].

Behandeling

Keuze antibioticum

Invasieve GAS-infecties worden primair behandeld met penicilline, omdat GAS gevoelig zijn voor antibiotica met een bètalactamstructuur [19, 20]. Bij ernstiger gevallen neemt echter de kans op therapiefalen toe [21]. Dit is te verklaren doordat penicilline zijn werking onder andere uitoefent via effecten op de zogenaamde penicilline-bindende proteïnen. In de stationaire fase van de groei van GAS is de expressie van deze penicilline-bindende proteïnen echter verminderd [22].

Een alternatief voor penicilline is clindamycine. Naast het antibiotische effect heeft clindamycine een remmend effect op de synthese van exotoxinen die als superantigeen functioneren [23]. Bovendien bleek clindamycine in een onderzoek effectiever dan penicilline bij de bestrijding van een *streptococcal toxic shock syndrome* dat is veroorzaakt door GAS [24].

Buiten de resultaten van Zimbelman e.a. zijn er weinig onderzoeksgegevens voorhanden die een duidelijke voorkeur voor een bepaald antibioticum onderbouwen. Wanneer een patiënt zich aandient met

de verschijnselen van een necrotiserende fasciitis en nog geen kweekresultaat bekend is, vormen breed spectrumantibiotica een rationele initiële therapie. Bij de geneesmiddelenkeuze is aan te bevelen clindamycine te combineren met een carbapenem of met een penicilline met bètalactamaseremmer. Wanneer een positief kweekresultaat bekend is kan men clindamycine combineren met benzylpenicilline, om therapiefalen bij clindamycineresistentie te voorkomen. Onderzoek naar de optimale duur van de antibiotische therapie is niet beschikbaar; dikwijls continueert men de therapie tot 14 dagen na het eerste negatieve kweekresultaat [19].

Intraveneuze immunoglobulinen

In enkele studies is aangetoond dat er een rechtstreeks verband bestaat tussen het functioneren van de humorale immuniteit en de preventie van invasieve GAS-infecties. Zo hadden patiënten met een invasieve infectie lagere serumspiegels van antilichamen dan patiënten bij wie een invasieve infectie niet optrad [25-30]. Onder andere deze constatering leidde tot de hypothese dat intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) bij een invasieve GAS-infectie effectief zouden kunnen zijn. IVIG hebben het vermogen een wijde variëteit aan superantigenen te neutraliseren, de opsonisatie van streptokokken te faciliteren, het complementsysteem te activeren en weefsel te beschermen [31-33]. Aangetoond is dat IVIG relatief grote hoeveelheden antistoffen bevatten die bovenstaande acties kunnen bewerkstelligen [34-37].

In twee onderzoeken zijn aanwijzingen gevonden dat behandeling met IVIG bij het *streptococcal toxic shock syndrome* een meerwaarde kan hebben ten opzichte van de standaard therapie. Deze meerwaarde is echter nooit significant aangetoond. De reden voor het niet bereiken van statistische significantie was vroegtijdig afbreken van de studies wegens trage inclusie van de 21 patiënten [38, 39]. Hierbij is de kanttekening op haar plaats dat de in deze casus beschreven patiënt geen *streptococcal toxic shock syndrome* heeft doorgemaakt. IVIG kunnen ook voor verwante indicaties worden gebruikt. Zo bleken IVIG in een recent Japans onderzoek door *Staphylococcus aureus* afgescheiden toxinen te neutraliseren [40]. Producten van IVIG zijn als geneesmiddelen opgenomen in de Europese Farmacopee. IVIG worden geproduceerd uit samengevoegde bloed- en plasmadonaties. IVIG-preparaten bevatten voornamelijk IgG [41]. De kosten van de in deze casus gebruikte IVIG bedragen € 750 per 10 g [42].

Conclusie

Bij een progressieve GAS-infectie ondanks antibiotische/chirurgische behandeling is in deze casus toediening van IVIG een waardevolle therapeutische interventie gebleken.

LITERATUUR

- 1 Pohl TS, Shah PM, Hertel A, et al. Systemic infection due to group A *Streptococcus pyogenes*. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(19):681-4.
- 2 Gillespie SH. Failure of penicillin in *Streptococcus pyogenes* pharyngeal infection. *Lancet* 1998;352:1974-7.
- 3 Stevens DL, Sexton DJ, Baron EL. Necrotizing infections of the skin and fascia. *Up2date* 2008;16.1.
- 4 Lancefield RC. The antigenic complex of *Streptococcus haemolyticus*. I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus haemolyticus*. *J Exp Med* 1928;47:91-103.
- 5 Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):470-511.
- 6 Stollerman GH. *Streptococcus pyogenes* (group A Streptococci). In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, red. *Infectious diseases*. 2de ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 1703-19.
- 7 Beachey EH, Bronze M, Dale JB, et al. Protective and autoimmune epitopes of streptococcal M proteins. *Vaccine* 1988;6:192-6.
- 8 Ferrieri P. Microbiological features of current virulent strains of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S20-4.
- 9 Fischetti VA. Streptococcal M protein. *Sci Am* 1991;264:58-65.
- 10 Vlamincxx BJM, van Pelt W, Schouls LM, et al. Epidemiological features of invasive and noninvasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 1992-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:434-44.
- 11 Brouillard JP, Günther S, Varma AK, et al. Crystal structure of the Streptococcal superantigen Spel and functional role of a novel loop domain in T cell activation by group V superantigens. *J Molecul Biol* 2007;367(4):925-34.
- 12 Llewelyn M, Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Diseases* 2002;2:156-62.
- 13 Diener K, Tessier P, Fraser J, et al. Induction of acute inflammation in vivo by staphylococcal superantigens I: leukocyte recruitment occurs independently of T lymphocytes and major histocompatibility complex class II molecules. *Lab Invest* 1998;78:647-56.
- 14 Mehindate K, Thibodeau J, Dohlsten M, et al. Cross-linking of major histocompatibility complex class II molecules by Staphylococcal enterotoxin a superantigen is a requirement for inflammatory cytokine gene expression. *J Exp Med* 1995;182:1573-7.
- 15 Hauser AR, Stevens DL, Kaplan EL, et al. Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J Clin Microbiol* 1991;29:1562.
- 16 Working group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269:390-1.
- 17 Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA* 1993;269:384-9.
- 18 Demers B, Simor AE, Vellend H, et al. Severe invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada: 1987-1991. *Clin Infect Dis* 1993;16:792-800.
- 19 Stevens DL, Sexton DJ, Baron EL. Treatment of streptococcal toxic shock syndrome. *Up2date* 2008;16.1.
- 20 Vlamincxx BJM, Mascini EM, Schellekens JFP. Invasieve infecties met streptokokken uit Lancefield-groep A in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(30):1669-73.
- 21 Adams EM, Gudmundsson S, Yocum DE, et al. Streptococcal myositis. *Arch Intern Med* 1985;145:1020.
- 22 Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficiency in vitro and in vivo. An explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 1993;167:1401.
- 23 Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:213.
- 24 Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096.
- 25 Holm SE, Norrby A, Bergholm A-M, et al. Aspects of the pathogenesis in serious group A streptococcal infections in Sweden 1988-1989. *J Infect Dis* 1992;166:31-7.
- 26 Eriksson B, Andersson J, Holm S, et al. 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;180:410-8.
- 27 Norrby-Teglund A, Pauksens K, Holm SE, et al. Relation between low capacity of human sera to inhibit streptococcal mitogens and serious manifestation of disease. *J Infect Dis* 1994;170:585-91.
- 28 Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer 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;66:2279-83.
- 29 Basma H, Norrby-Teglund A, Guede Y, et al. Risk factors in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections: role of protective humoral immunity. *Infect Immun* 1999;67:1871-7.
- 30 Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996;334:240-5.
- 31 Norrby-Teglund A, Stevens DL. Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11:285-91.
- 32 Norrby-Teglund A, Ihendyane N, Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections. *Scan J Infect Dis* 2003;35:683-9.
- 33 Knapp MJ, Colburn PA. Clinical uses of intravenous immune globulin. *Clin Pharmacokinet* 1990;9:509-29.
- 34 Norrby-Teglund AH, Basma J, Andersson A, et al. Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G (IVIG): implications for therapeutic efficacy. *Clin Infect Dis* 1998;26:631-8.
- 35 Norrby-Teglund AR, Kaul DE, Low A, et al. Evidence for the presence of streptococcal superantigen-neutralizing antibodies in normal polyspecific immunoglobulin G. *Infect Immun* 1996;64:5395-8.
- 36 Norrby-Teglund AR, Kaul DE, Low A, et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1996;156:3057-64.
- 37 Skansen-Saphir UJ, Andersson L, Bjork L, et al. Lymphokine production induced by streptococcal pyrogenic exotoxin-A is selectively down-regulated by pooled human IgG. *Eur J Immunol* 1994;24:916-22.
- 38 Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333.
- 39 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome. A comparative observational study. Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
- 40 Yanagisawa C, Hanaki H, Natae T, et al. Neutralization of staphylococcal exotoxins in vitro by human-origin intravenous immunoglobulin. *J Inf Chem* 2007;13(6):368-72.
- 41 Strengers PFW. 'Evidence' uit het leven gegrepen. *Pharm Weekbl* 2002;137(51/52):1812-6.
- 42 Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 7 december 2008.