Αρχική Έρευνα Λοιμώδη νοσήματα

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή παιδιατρική διεισδυτική στρεπτοκοκκική νόσο ομάδας Α

Evelien B. van Kempen, MD, MSc [1,2,3] ; Άνταμ Τζ. Τάλινγκ, MD [3] ; Έρικ Τζ. Τζ. φον Άσμουθ, MD [3] κ.ά.

Συνεργασίες Συγγραφέων Πληροφορίες άρθρου

Αναφέρω Δικαιώματα Μετρήσεις Σχόλια

JAMA Netw Open
Δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο: 19 Αυγούστου 2025
2025;8;(8):e2527717.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.27717

ΣΧΕΤΙΚΆ ΆΡΘΡΑ ΦΙΓΟΎΡΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΌ ΠΕΡΙΕΧΌΜΕΝΟ

Βασικά σημεία

Ερώτηση Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη σοβαρή διεισδυτική στρεπτοκοκκική νόσο ομάδας Α (iGAS), η οποία ορίζεται ως εισαγωγή σε **μονάδα** εντατικής θεραπείας ή/και θάνατος;

Ευρήματα Σε αυτή τη μελέτη κοόρτης σε 617 παιδιά με παιδιατρικό iGAS, η σοβαρή νόσος συσχετίστηκε με διάγνωση μετά την πανδημία COVID-19, πνευμονική εμπλοκή, σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ και μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα. Σημαντικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου ήταν η μειωμένη συνείδηση, η δύσπνοια, η μη φυσιολογική ακρόαση, η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο μειωμένος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Σημασία Η αναγνώριση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για σοβαρό iGAS μπορεί να ευαισθητοποιήσει τους κλινικούς ιατρούς ώστε να αναγνωρίζουν τις περιπτώσεις που διατρέχουν κίνδυνο και να βελτιώνουν τα κλινικά αποτελέσματα.

Περίληψη

Σημασία Αύξηση των παιδιατρικών κρουσμάτων διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής νόσου ομάδας Α (iGAS) παρατηρήθηκε στην Ολλανδία από τις αρχές του 2022. Η νόσος GAS μπορεί να κυμαίνεται από ήπιες έως απειλητικές για τη ζωή διεισδυτικές λοιμώξεις. Οι κλινικές αποφάσεις και οι αποφάσεις για τη δημόσια υγεία βασίζονται στην έγκαιρη και λεπτομερή αναφορά κλινικών δεδομένων.

Στόχος : Να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το σοβαρό παιδιατρικό iGAS, που ορίζεται ως η απαίτηση εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή/και θανάτου, και να αναλυθεί η συχνότητα εμφάνισης, οι παρουσιάσεις και η έκβαση του παιδιατρικού iGAS μεταξύ των περιόδων πριν από την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2015 έως Μάρτιος 2020), πανδημίας

COVID-19 (Απρίλιος 2020 έως Δεκέμβριος 2021) και μετά την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2022 έως Ιούνιος 2024).

Σχεδιασμός, Περιβάλλον και Συμμετέχοντες Αυτή η παρατηρητική, αναδρομική και προοπτική μελέτη κοόρτης σε 20 νοσοκομεία (τριτοβάθμια και μη τριτοβάθμια) στην Ολλανδία διεξήχθη από τον Ιανουάριο του 2015 έως τον Ιούνιο του 2024, με αναφορά δεδομένων σε πραγματικό χρόνο στον ιστότοπο της μελέτης από τον Ιανουάριο του 2022. Συμπεριλήφθηκαν παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών με iGAS (θετική καλλιέργεια ή δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης ή/και κλινική εικόνα).

Έκθεση σε λοίμωξη από iGAS.

Κύριο αποτέλεσμα και μέτρα Το κύριο αποτέλεσμα ήταν οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρό iGAS. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιελάμβαναν το ποσοστό επίπτωσης του iGAS και τους κλινικούς φαινοτύπους πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19. Οι παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μονομεταβλητές και πολυμεταβλητές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης και οι λόγοι ποσοστού επίπτωσης (IRR) μεταξύ των περιόδων πριν και μετά την πανδημία COVID-19 υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας παλινδρόμηση Poisson.

Αποτελέσματα Από τα 617 παιδιά που συμπεριλήφθηκαν, τα 351 (56,9%) ήταν ηλικίας 0 έως 4 ετών. Για τους 192 συμμετέχοντες με λεπτομερή συλλογή δεδομένων, η διάμεση ηλικία (IQR) ήταν 4,2 (1,7-7,1) έτη και 91 (47,4%) ήταν άνδρες. Τα κρούσματα iGAS μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 και αυξήθηκαν σημαντικά στην περίοδο μετά την COVID-19 (IRR, 2,93; 95%, 2,46-3,49), σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την πανδημία COVID-19. Μέχρι τα τέλη του 2023, η συχνότητα εμφάνισης του iGAS επέστρεψε στα επίπεδα πριν από την πανδημία COVID-19. Παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου περιελάμβαναν τη διάγνωση μετά την πανδημία COVID-19 (λόγος πιθανοτήτων [OR], 3,49; 95% CI, 2,31-6,26), πνευμονική εμπλοκή (OR, 8,64; 95% CI, 5,50-13,55), σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ (STSS; OR, 11,71; 95% CI, 4,39-31,18) και μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα (OR, 4,38; 95% CI, 4,39-31,18). Κλινικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου ήταν η μειωμένη συνείδηση (OR, 7,61; 95% CI, 1,84-34,41), η δύσπνοια (OR, 9,89; 95% CI, 3,04-32,14), η μη φυσιολογική ακρόαση (OR, 6,32; 95% CI, 2,18-18,32) και η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (OR, 6,32; 95% CI, 2,18-18,32), ενώ ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο (OR, 0,64; 95% CI, 0,49-0,84). Η σοβαρότητα της νόσου αυξήθηκε σε περιπτώσεις μετά την πανδημία COVID-19, με υψηλότερη θνησιμότητα (13 από τις 294 περιπτώσεις [4,4%] έναντι 3 από τις 218 περιπτώσεις [1,4%]) και ποσοστά εισαγωγής σε μονάδες εντατικής θεραπείας (113 από τις 294 περιπτώσεις [38,4%] έναντι 34 από τις 218 περιπτώσεις [15,6%]), σε σύγκριση με τις περιπτώσεις πριν από την πανδημία COVID-19. Η σοβαρότητα του πνευμονικού iGAS ήταν παρόμοια και στις δύο περιόδους. Στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, υπήρξε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών λοιμώξεων (IRR, 5,04· 95% CI, 3,27-7,97), STSS (IRR, 10,30· 95% CI, 3,88-35,60), μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας (IRR, 12,30· 95% CI, 4,14-52,70) και νεκρωτικής απονευρωσίτιδας (IRR, 26,10· 95% CI, 5,14-475,00).

Συμπεράσματα και Συνάφεια Σε αυτήν τη μελέτη κοόρτης, οι παράγοντες κινδύνου για μια περίπλοκη πορεία του iGAS σε παιδιά περιελάμβαναν εμπλοκή του πνευμονικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, STSS, μειωμένη συνείδηση ή πνευμονικά κλινικά σημεία, αυξημένη CRP και μειωμένο eGFR. Η επίγνωση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική για τη βελτίωση της έγκαιρης αναγνώρισης των περιπτώσεων υψηλού κινδύνου και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων.

Εισαγωγή

Μετά την πανδημία COVID-19, αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ολλανδίας, ανέφεραν μια αύξηση των λοιμώξεων από τον διηθητικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α (iGAS). [1-9] *Ο πυογενής στρεπτόκοκκος* (GAS) εξαπλώνεται μέσω σταγονιδίων, άμεσης ή έμμεσης επαφής (δηλαδή, εκκρίσεων και σωματιδίων) και πιθανώς αερογενούς μετάδοσης. [10] Περίπου το 1% έως 5% των υγιών ενηλίκων και το 10% των παιδιών σχολικής ηλικίας είναι ασυμπτωματικοί φορείς του GAS στο ρινοφάρυγγα ή στο δέρμα. [11-13] Το GAS προκαλεί ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων, που κυμαίνονται από ήπιες μη διηθητικές ασθένειες, όπως η φαρυγγίτιδα, έως σοβαρές, δυνητικά θανατηφόρες διηθητικές λοιμώξεις, όπως η μηνιγγίτιδα και η σήψη. Οι εποχιακές εξάρσεις του iGAS είναι συχνές και παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του iGAS σε ορισμένες χώρες πριν από την εμφάνιση της COVID-19. [14,15] Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, τα κρούσματα iGAS μειώθηκαν απότομα, πιθανώς λόγω μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων, όπως η χρήση μάσκας προσώπου και τα lockdown, που αποσκοπούσαν στη μείωση της μετάδοσης του SARS-CoV-2. [1,3,8,16]

Το 2022, μια ολλανδική έρευνα έδειξε διπλάσια αύξηση στα περιστατικά παιδιατρικού iGAS μεταξύ Ιουλίου 2021 και Ιουνίου 2022 σε σύγκριση με τα έτη πριν από την COVID-19 (2018-2019).1 Αυτή η αύξηση συνοδεύτηκε από μια μετατόπιση στις κλινικές παρουσιάσεις, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας με εμπύημα και νεκρωτική απονευρωσίτιδα (NF). Ομοίως, το Ολλανδικό Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας και Περιβάλλοντος ανέφερε 7πλάσια αύξηση στις ετήσιες ανακοινώσεις NF και συνδρόμου στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ (STSS) σε παιδιά ηλικίας 0 έως 5 ετών το 2022 σε σύγκριση με το 2016 έως το 2019.17 Ωστόσο , αυτές οι αναφορές δεν περιείχαν συστηματική καταγραφή περιστατικών και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, τη θεραπεία ή την έκβαση. Ως εκ τούτου, ξεκινήσαμε μια πολυκεντρική, πανεθνική μελέτη κοόρτης. Από το 2022 και μετά, τα δεδομένα ανέφεραν καθημερινά στον ηλεκτρονικό μας πίνακα ελέγχου σε πραγματικό χρόνο [18,] ώστε να παρέχονται στους επαγγελματίες υγείας, στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής για τη δημόσια υγεία και στο ευρύ κοινό ενημερωμένες πληροφορίες σχετικά με την τάση, τη σοβαρότητα και τα κλινικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού iGAS στην Ολλανδία. Ο κύριος στόχος μας ήταν να προσδιορίσουμε τους παράγοντες κινδύνου για το σοβαρό παιδιατρικό iGAS, που ορίζεται ως εισαγωγή ή/και θάνατος σε μονάδα εντατικής θεραπείας παιδιών (PICU). Δευτερεύοντες στόχοι ήταν η ανάλυση της επίπτωσης, των παρουσιάσεων και της έκβασης του παιδιατρικού iGAS μεταξύ των περιόδων πριν από την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2015 έως

Μάρτιος 2020), πανδημίας COVID-19 (Απρίλιος 2020 έως Δεκέμβριος 2021) και μετά την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2022 έως Μάιος 2024).

Μέθοδοι

Σχεδιασμός Μελέτης, Περιβάλλον και Συμμετέχοντες

Αυτή η εθνική, πολυκεντρική μελέτη κοόρτης αξιολογήθηκε από την επιτροπή ιατρικής δεοντολογίας του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου του Λέιντεν. Η μελέτη διεξήχθη σε 20 νοσοκομεία, συμπεριλαμβανομένων και των 7 ολλανδικών ακαδημαϊκών νοσοκομείων με ΜΕΘ (5 με πλήρεις συμπεριλήψεις και 2 με μερικές συμπεριλήψεις) (eΣχήμα 1 στο Παράρτημα 1). Τα συμμετέχοντα νοσοκομεία ήταν μέρος της πανεθνικής κοινοπραξίας Κλινικών Χαρακτηριστικών της COVID-19 σε Παιδιατρικούς Ασθενείς (COPP), η οποία προηγουμένως μελέτησε την παιδιατρική COVID-19 και το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά. [19] Οι περίοδοι μελέτης ορίστηκαν ως: περίοδος πριν από την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2015 έως Μάρτιος 2020), περίοδος πανδημίας COVID-19 (Απρίλιος 2020 έως Δεκέμβριος 2021) και περίοδος μετά την πανδημία COVID-19 (Ιανουάριος 2022 [επειδή ξεκίνησε η χαλάρωση των περιορισμών για την COVID-19 μετά την έναρξη του αυστηρού lockdown] έως Μάιος 2024). [20] ασθενείς συμπεριλήφθηκαν προοπτικά μεταξύ Ιανουαρίου 2022 και Ιουνίου 2024 και αναδρομικά από τον Ιανουάριο του 2015 έως τον Ιούνιο του 2024. Ελήφθη ενημερωμένη συγκατάθεση από τους γονείς ή τους φροντιστές και τα παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών, εάν υπήρχε. Ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση για τις προοπτικές περιπτώσεις με λεπτομερή συλλογή δεδομένων. Σύμφωνα με το άρθρο 7:458 του Αστικού Κώδικα (BW), η επιτροπή ιατρικής δεοντολογίας παραιτήθηκε από την ενημερωμένη συγκατάθεση για την αναδρομική συλλογή συνοπτικών δεδομένων. Τα πρωτόκολλα μελέτης είναι διαθέσιμα στον ιστότοπο της μελέτης. [18] Ακολουθήθηκε η κατευθυντήρια γραμμή αναφοράς για την Ενίσχυση της Αναφοράς Παρατηρητικών Μελετών στην Επιδημιολογία (STROBE).

Τα κριτήρια ένταξης ήταν παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών με ενδονοσοκομειακή διάγνωση iGAS (προσέλευση σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεία ή νεκροψία, συμπεριλαμβανομένων θανάτων πριν από την άφιξη στο νοσοκομείο). Το iGAS ορίστηκε ως (1) θετική καλλιέργεια ή μοριακή ανίχνευση (μέθοδοι βασισμένες στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) του GAS σε μια κανονικά στείρα περιοχή του σώματος, όπως αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, πλευριτικό υγρό ή αρθρικό υγρό· (2) κλινική διάγνωση STSS ή NF (με ή χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση)· ή (3) θετική μοριακή ανίχνευση ή καλλιέργεια GAS από μια μη στείρα περιοχή του σώματος με κλινικά χαρακτηριστικά συμβατά με το iGAS χωρίς να έχει απομονωθεί άλλος αιτιολογικός μικροοργανισμός (λίστα στείρων περιοχών στον πίνακα 1 στο Συμπλήρωμα 1). Οι ασθενείς ταυτοποιήθηκαν αναδρομικά μέσω των τοπικών μικροβιολογικών βάσεων δεδομένων του νοσοκομείου ή/και προοπτικά από τοπικούς ερευνητές.

Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα ανακτήθηκαν από ηλεκτρονικά αρχεία υγείας. Περιπτώσεις από το 2022 και μετά συμπεριλήφθηκαν προοπτικά με ενημερωμένη συγκατάθεση. Η λεπτομερής συλλογή δεδομένων σε

αυτές τις περιπτώσεις περιελάμβανε ιατρικό ιστορικό, συναντήσεις με την υγειονομική περίθαλψη τις 14 ημέρες πριν από τη νοσηλεία για iGAS, έκθεση σε iGAS, διάρκεια νοσηλείας, εργαστηριακά αποτελέσματα, θεραπείες και παρεμβάσεις. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα εθνικότητας. Για περιπτώσεις χωρίς ενημερωμένη συγκατάθεση (διαγνωσμένες μεταξύ 2015 και 2022 ή μετά το 2022 αλλά που δεν μπορούσαν να εντοπιστούν), συλλέχθηκαν συνοπτικά δεδομένα βάσει απαλλαγής. Αυτά τα δεδομένα περιελάμβαναν: ηλικιακή ομάδα (κάτω των 5 ετών, 5-9 ετών και 10 ετών και άνω), μήνα και έτος διάγνωσης iGAS, προ-συμπίπτουσες ή/και συμπίπτουσες λοιμώξεις, διαγνωστική κατηγορία iGAS και έκβαση. Από τον Απρίλιο του 2022, ζητήθηκε από τα ολλανδικά ιατρικά μικροβιολογικά εργαστήρια να υποβάλουν απομονωμένα στελέχη GAS από αποστειρωμένα σημεία στο Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς για Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα (NRLBM) για γονοτύπηση. Τα δεδομένα τύπου *emm* συλλέχθηκαν από ηλεκτρονικά αρχεία υγείας του ασθενούς ή συνδέθηκαν μέσω πιθανοτικής σύνδεσης με τα δεδομένα που ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων NRBLM για ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν μελλοντικά. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας το Castor Electronic Data Capture. Αναπτύξαμε έναν ηλεκτρονικό πίνακα ελέγχου για την παρακολούθηση και ανάλυση τάσεων σε πραγματικό χρόνο.18 [H] αναφορά και οι αναλύσεις αυτοματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σενάριο R.21 [O] χειρισμός δεδομένων για αυτήν τη μελέτη συμμορφώνεται με τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων 2016/679.

Μέτρα Αποτελεσμάτων

Το κύριο μέτρο έκβασης ήταν οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρό iGAS, που ορίζεται ως εισαγωγή σε ΜΕΘ ή/και θάνατος. Δευτερεύοντα μέτρα έκβασης ήταν οι παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα που σχετίζεται με το iGAS, το ποσοστό επίπτωσης του iGAS και οι κλινικοί φαινότυποι πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19.

Τα παιδιά με πολλαπλές κλινικές διαγνώσεις (π.χ. πνευμονία και σήψη) κατανεμήθηκαν σε κλινικές ομάδες με βάση μια διαδοχική διαδικασία λήψης αποφάσεων, χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα κλινικά σύνδρομα κατά την παρουσίαση ή κατά την εισαγωγή (ηλεκτρονικό Σχήμα 2 στο Συμπλήρωμα 1). Δόθηκε προτεραιότητα στα εντοπισμένα κλινικά σύνδρομα (π.χ., παιδιά με πνευμονική λοίμωξη και σήψη κατανεμήθηκαν στην ομάδα πνευμονικής λοίμωξης). Οι περιπτώσεις που δεν εντάσσονταν σε καμία κατηγορία κατανεμήθηκαν στην άλλη κατηγορία.

Στατιστική ανάλυση

Οι περιγραφικές τιμές αναφέρονται σε απόλυτους αριθμούς με ποσοστά για κατηγορικές τιμές ή διάμεσες και IQRs για συνεχείς τιμές. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό R έκδοση 4.2.1 (R Project for Statistical Computing). Οι λόγοι συχνότητας εμφάνισης (IRR) iGAS μεταξύ των περιόδων πριν και μετά την πανδημία COVID-19 υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson διορθωμένο για τη διάρκεια της περιόδου. Οι παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μονομεταβλητές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης με διαστήματα εμπιστοσύνης που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τον εκτιμητή σάντουιτς (πακέτο σάντουιτς R). Για μεταβλητές που εμφανίζουν (σχεδόν) πλήρη

διαχωρισμό, εφαρμόστηκε η μέθοδος πιθανοφάνειας Firth, η οποία παρέχει τα δικά της διορθωμένα διαστήματα εμπιστοσύνης και επομένως δεν απαιτούσε προσαρμογή βάσει σάντουιτς.

Οι ελλείπουσες τιμές (περιοριζόμενες σε προδρομικά σημεία) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο αντιστοίχισης προγνωστικού μέσου όρου (πακέτο mice R). Πραγματοποιήθηκαν πολυμεταβλητές αναλύσεις με επιλογή μεταβλητών χρησιμοποιώντας τη μέθοδο επιλογής προς τα πίσω και προς τα εμπρός με πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με βάση το κριτήριο Bayesian πληροφοριών.

Σε ασθενείς με διαθέσιμα λεπτομερή κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα (συμπεριλαμβανομένου *του emm* -τύπου), αξιολογήσαμε τις συσχετίσεις κλινικών ή εργαστηριακών παραμέτρων με τη σοβαρότητα, προσαρμόζοντας την ομάδα κλινικού συνδρόμου (π.χ. πνευμονική λοίμωξη ή λοίμωξη μαλακών μορίων), την ηλικία και το φύλο. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακριβείς δοκιμασίες Fisher και οι δοκιμασίες χ^2 για τις αναλύσεις συνάφειας, και η δοκιμασία αθροίσματος κατά Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις συνεχών δεδομένων. Ένα διορθωμένο κατά Benjamini-Hochberg $P < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντικό.

Αποτελέσματα

Γενικά Χαρακτηριστικά Κοόρτης

Συμπεριλάβαμε 617 παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών με iGAS μεταξύ Ιανουαρίου 2015 και Ιουνίου 2024 (Πίνακας 1). Για τους 192 συμμετέχοντες με λεπτομερή συλλογή δεδομένων, η διάμεση ηλικία (IQR) ήταν 4,2 (1,7-7,1) έτη, 91 (47,4%) ήταν άνδρες και 90 (46,9%) είχαν προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, συνηθέστερα υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ωτός, της μύτης και του λαιμού (27 από τα 192 παιδιά [14,0%]). Μεταξύ αυτών των 27 παιδιών, 3 είχαν μια υποκείμενη πάθηση που πιθανώς τα προδιάθετε για μια πιο σοβαρή πορεία iGAS (σύνδρομο Down σε 2 παιδιά και σύνδρομο Kabuki σε 1 παιδί), 5 είχαν ήπιες πνευμονικές συννοσηρότητες (π.χ. άσθμα) και τα υπόλοιπα δεν είχαν σχετική συννοσηρότητα. Από τους 192 ασθενείς, 21 (11,0%) είχαν προηγούμενες πνευμονικές παθήσεις όπως άσθμα (7 από τα 192 παιδιά [3,6%]) και 15 ασθενείς (7,8%) είχαν δερματικές παθήσεις, συνηθέστερα έκζεμα (12 από τα 192 παιδιά [6,2%]). Κανένας δεν είχε γνωστή ανοσοανεπάρκεια (eTable 2 στο Συμπλήρωμα 1). Από όλες τις 617 περιπτώσεις, 218 (35,3%) εμφανίστηκαν κατά την περίοδο πριν από την COVID-19 (Ιανουάριος 2015 έως Μάρτιος 2020), 12 (1,9%) εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (Απρίλιος 2020 έως Δεκέμβριος 2021) και 387 (62,7%) εμφανίστηκαν στην περίοδο μετά την COVID-19 (Ιανουάριος 2022 έως Μάιος 2024). Τα περισσότερα παιδιά ήταν ηλικίας κάτω των 5 ετών (351 από τα 617 παιδιά [56,9%]) (Πίνακας 1 και Σχήμα 1 AC). Σοβαρή νόσος εμφανίστηκε σε 195 από τις 617 περιπτώσεις (31,6%). Από αυτές τις 195 σοβαρές περιπτώσεις, υπήρξαν 182 εισαγωγές σε ΜΕΘ (93,3%) και 28 θάνατοι (14,4%) (Πίνακας 1). Στα παιδιά που απεβίωσαν, οι 3 κορυφαίες κλινικές εκδηλώσεις ήταν μη εστιακή συστηματική νόσος (10 παιδιά [35,7%]), πνευμονική λοίμωξη (5 παιδιά [17,9%]) και μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα (4 παιδιά [14,3%]).

Μεγάλη προβολή Λήψη

Πίνακας 1. Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών Παιδιών με Διηθητική Στρεπτοκοκκική Λοίμωξη Ομάδας A

Table 1. Clinical Patient Characteristics of Children With Invasive Group A Streptococcal Disease Infection[a]

Characteristic	Participants, No. (%) (N = 617)
Overall data collection	
Age group, y	
0-4	351 (56.9)
5-9	166 (26.9)
10-17	100 (16.2)
COVID-19 pandemic periods	
January 2015 to March 2020	218 (35.3)
April 2020 to December 2021	12 (1.9)
January 2022 to May 2024	387 (62.7)
Severe disease	
Total	195 (31.6)
Intensive care unit admission	182 (29.5)
Mortality	28 (4.5)
Clinical group[b]	
Pulmonary infection	118 (19.1)
Meningitis or encephalitis	26 (4.2)
Necrotizing fasciitis	16 (2.6)
Musculoskeletal infection	63 (10.2)
Soft tissue infection (non-necrotizing fasciitis)	226 (36.6)
Nonfocal systemic disease	66 (10.7)
Other	102 (16.5)
Detailed data collection[c]	
Participants, No./total No. (%)	192/617 (31.1)
Sex, No./total No. (%)	
Female	101/192 (52.6)
Male	91/192 (47.4)

Age, median (IQR), y	4.2 (1.7-7.1)
Medical history present, No./total No. (%)	90/192 (46.9)

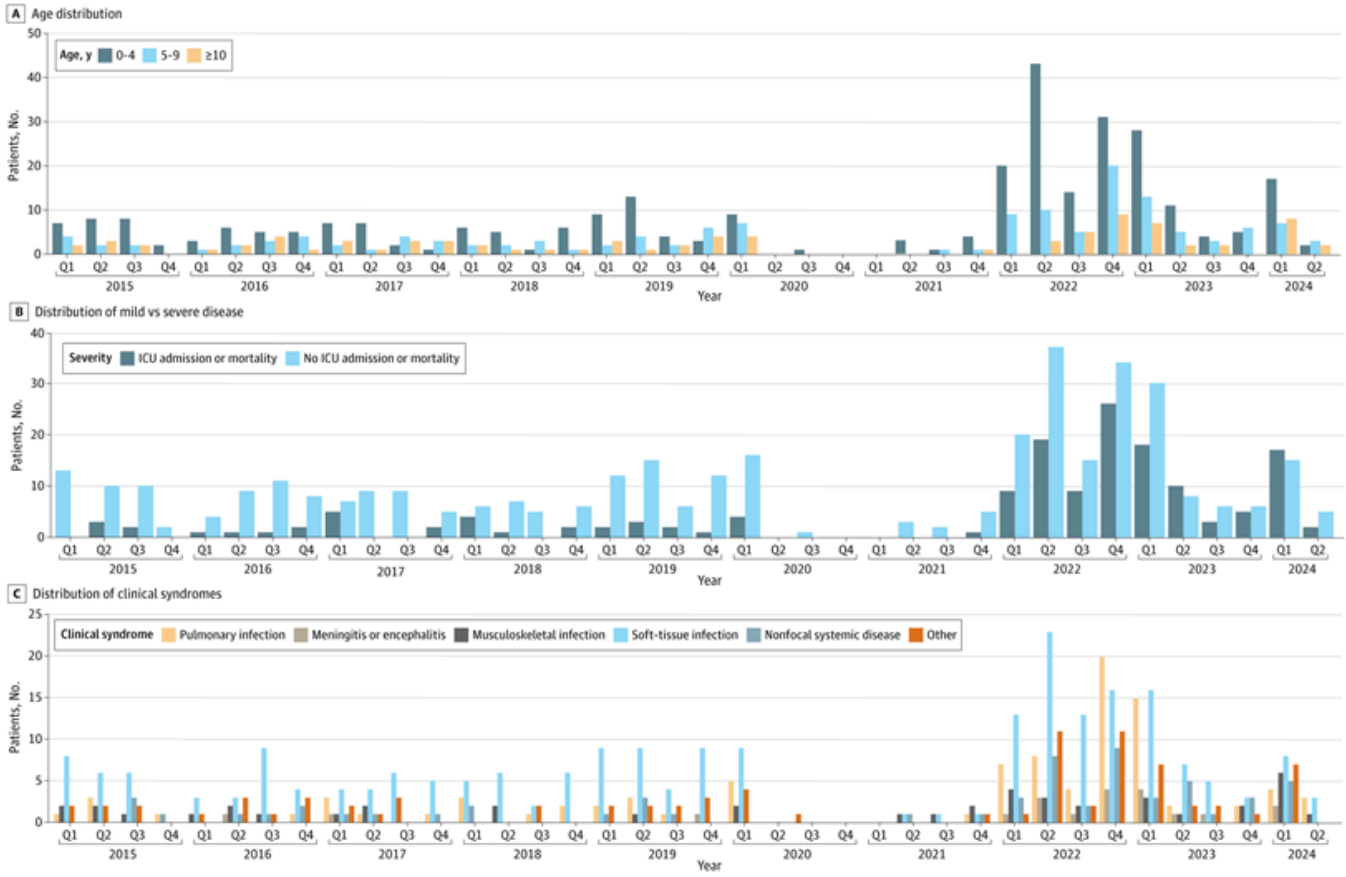
[a] Admitted to hospital between January 2015 and May 2024 due to invasive group A streptococcal disease infection.

[b] Categorized (1 option per patient).

[c] For a subset of patients, more detailed clinical data were collected.

Μεγάλη προβολή Λήψη

Σχήμα 1. Σύνοψη Κλινικών Χαρακτηριστικών



Επιδημιολογικές καμπύλες εγκλεισμάτων (ηλικία [A], ήπια έναντι σοβαρής νόσου [B] και κλινικά σύνδρομα [C]) κατά την περίοδο της μελέτης σε νοσοκομεία που συμμετείχαν στο αναδρομικό καθώς και στο προοπτικό μέρος της μελέτης. Η σοβαρή νόσος ορίστηκε ως εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή θάνατος. Το Q υποδεικνύει το τρίμηνο.

Οι λοιμώξεις των μαλακών ιστών (εκτός των NF) αντιπροσώπευαν 226 από τις 617 κλινικές εκδηλώσεις (36,6%), ακολουθούμενες από πνευμονικές λοιμώξεις σε 118 παιδιά (19,1%) και μη εστιακές συστηματικές ασθένειες σε 66 παιδιά (10,7%). Μεταξύ των περιπτώσεων πνευμονικής

λοίμωξης, 86 παιδιά (72,9%) είχαν εμπύημα και 31 (26,3%) είχαν βακτηριαιμία (21 από τα 86 παιδιά [24,4%] με και 10 από τα 32 παιδιά [31,3%] χωρίς εμπύημα). Από τις 26 περιπτώσεις με λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (δηλαδή, μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα), 9 (34,6%) είχαν ταυτόχρονη σήψη. Οι κλινικές εκδηλώσεις δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων (eΠίνακας 3 στο Συμπλήρωμα 1). Η επικάλυψη μεταξύ κλινικών συνδρόμων και κλινικών ομάδων φαίνεται στο eΣχήμα 2 στο Συμπλήρωμα 1 .

Προηγούμενη λοίμωξη των αεραγωγών ή/και συμπτώματα γρίπης υπήρχαν σε 201 από τις 572 περιπτώσεις (35,1%) και σε 65 από τις 113 περιπτώσεις (57,5%) με πνευμονικό iGAS. Προηγούμενη δερματική πάθηση υπήρχε σε 194 από τις 573 περιπτώσεις (33,9%) (π.χ. λοίμωξη από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα [VZV] ή έκζεμα) (eTable 3 στο Συμπλήρωμα 1). Η λοίμωξη από VZV προηγήθηκε της NF σε 12 από τις 16 περιπτώσεις (75,0%), σημαντικά συχνότερα από ό,τι σε άλλες κλινικές ομάδες (73 από τις 554 περιπτώσεις [13,2%; 95% CI, 1,2%-17,0%]; P < 0,001). Το ιατρικό ιστορικό δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των κλινικών παρουσιάσεων του iGAS, εκτός από τις παθήσεις του ωτός, της μύτης και του λαιμού, οι οποίες ήταν συχνότερα παρούσες σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας ή σε περιπτώσεις που περιλαμβάνονται στην άλλη κατηγορία ασθενειών (eTable 2 στο Συμπλήρωμα 1). Για 192 από τα 617 κρούσματα μετά την πανδημία COVID-19 (31,1%), υπήρχαν διαθέσιμες λεπτομερείς κλινικές και εργαστηριακές πληροφορίες.

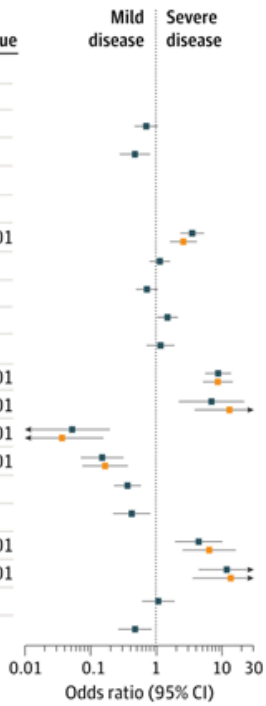
Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο

Σε μια μονομεταβλητή ανάλυση, η εμφάνιση στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19 (λόγος πιθανοτήτων [OR], 3,49; 95% CI, 2,31-6,26), η πνευμονική εμπλοκή (OR, 8,64; 95% CI, 5,50-13,55), η πνευμονική νόσος (OR, 6,85; 95% CI, 2,18-21,53), το STSS (OR, 11,71; 95% CI, 4,39-31,18) και η μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα (OR, 4,38; 95% CI, 4,39-31,18) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου (εισαγωγή σε ΜΕΘ ή/και θάνατος) (Σχήμα 2). Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών είχαν πιο σοβαρή νόσο από τα παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών. Το STSS συσχετίστηκε με θνησιμότητα ανεξάρτητα από την εισαγωγή σε ΜΕΘ (eΣχήμα 3 στο Συμπλήρωμα 1).

Μεγάλη προβολή Λήψη

Σχήμα 2. Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο σε παιδιά με διεισδυτική στρεπτοκοκκική λοίμωξη ομάδας Α

Characteristic	Severity within group, No./total No. (%)	Severity outside group, No./total No. (%)	Univariate analysis, odds ratio (95% CI)	*P* value	Multivariate analysis, odds ratio (95% CI)	*P* value
Age group, y						
0-4	127/351 (36)	68/266 (26)	1 [Reference]	NA	NA	NA
5-9	47/166 (28)	148/451 (33)	0.70 (0.47-1.04)	.18	NA	NA
10-17	21/100 (21)	174/517 (34)	0.47 (0.28-0.80)	,02	NA	NA
COVID-19 period						
Jan 2015 to Mar 2020	36/218 (17)	158/387 (41)	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Jan 2022 to May 2024	158/387 (41)	36/218 (17)	3.49 (2.31-5.26)	<.001	2.56 (1.61-4.06)	<.001
Any preceding pulmonary or skin sign or infection	120/357 (34)	73/235 (31)	1.12 (0.79-1.60)	.69	NA	NA
Preceding skin sign or infection	54/194 (28)	133/379 (35)	0.71 (0.49-1.04)	.18	NA	NA
Preceding airway infection or flu-like symptoms	78/201 (39)	112/371 (30)	1.47 (1.02-2.10)	.10	NA	NA
Preceding varicella zoster infection	30/85 (35)	156/485 (32)	1.15 (0.71-1.87)	.73	NA	NA
Pulmonary involvement	84/118 (71)	111/499 (22)	8.64 (5.50-13.55)	<.001	8.55 (5.10-14.32)	<.001
Necrotizing fasciitis	12/16 (75)	183/601 (30)	6.85 (2.18-21.53)	.005	12.81 (3.82-43.19)	<.001
Lymphadenitis or tonsillitis	1/55 (2)	194/562 (35)	0.05 (0.01-0.19)	<.001	0.04 (0.04-0.16)	<.001
Dermatological involvement	8/102 (8)	187/515 (36)	0.15 (0.07-0.31)	<.001	0.17 (0.07-0.37)	<.001
Abscess present	25/147 (17)	170/470 (36)	0.36 (0.23-0.58)	<.001	NA	NA
Musculoskeletal infection	12/69 (17)	183/548 (33)	0.42 (0.22-0.80)	.03	NA	NA
Meningitis or encephalitis	17/26 (65)	178/591 (30)	4.38 (1.92-10.02)	.003	6.32 (2.49-16.02)	<.001
STSS	24/29 (83)	171/588 (29)	11.71 (4.39-31.18)	<.001	13.46 (3.54-51.10)	<.001
Male sex	42/91 (46)	45/101 (45)	1.07 (0.60-1.88)	.91	NA	NA
Medical history present	32/90 (36)	55/102 (54)	0.47 (0.26-0.84)	.04	NA	NA



Η σοβαρή νόσος ορίστηκε ως η εντατική εισαγωγή ή/και η θνησιμότητα. Οι λογαριθμικοί λόγοι πιθανοτήτων υπολογίστηκαν με βάση μονοπαραμετρικά και πολυπαραμετρικά λογιστικά μοντέλα παλινδρόμησης. Το πολυπαραμετρικό μοντέλο δεν έλαβε υπόψη το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό λόγω του γεγονότος ότι αυτή η μεταβλητή συλλέχθηκε μόνο σε περίπτωση λήψης ενημερωμένης συναίνεσης. Το NA υποδεικνύει ότι δεν ισχύει· STSS, σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ.

Στην πολυπαραμετρική ανάλυση, οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα και σημαντικά με τη σοβαρότητα, εκτός από την ηλικία, η οποία δεν βελτίωσε την καταλληλότητα του μοντέλου. Προηγούμενες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από VZV, δεν συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα (Σχήμα 2). Η σοβαρότητα του πνευμονικού iGAS ήταν παρόμοια μεταξύ των περιόδων πριν και μετά την πανδημία COVID-19, αλλά σε μη πνευμονικές περιπτώσεις, η εμφάνιση στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19 συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με πιο σοβαρή νόσο (OR, 3,44; 95% CI, 1,94-6,38; *P* < 0,001) (eΣχήμα 4 και eΣχήμα 5 στο Συμπλήρωμα 1). Σε ασθενείς με διαθέσιμα λεπτομερή δεδομένα, η πολυπαραμετρική ανάλυση προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία, το φύλο και την κλινική ομάδα αποκάλυψε μειωμένη συνείδηση (OR, 7,61· 95% CI, 1,84-34,41), δύσπνοια (OR, 9,89· 95% CI, 3,04-32,14), μη φυσιολογικά ευρήματα κατά την ακρόαση (OR, 6,32· 95% CI, 2,18-18,32) και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (OR, 1,62· 95% CI, 1,10-2,39) που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου, ενώ ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής νόσου (OR, 0,64· 95% CI, 0,49-0,84) (eΣχήμα 6 και eΣχήμα 7 στο Συμπλήρωμα 1).

ΑΕΡΙΟ *emm* -Τύπος

Το GAS ανιχνεύθηκε συχνότερα στο αίμα (69 από τα 177 παιδιά [39,0%]) και στο πλευριτικό υγρό (39 από τα 177 παιδιά [22,0%]), κυρίως μέσω καλλιέργειας (162 από τα 176 παιδιά [92,0%]) και σε 16

από τις 176 περιπτώσεις (9,1%), με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (eTable 4 στο Συμπλήρωμα 1). Ο τύπος *emm* μπορούσε να συναχθεί για 101 από τα 192 παιδιά (52,6%) στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19. Οι πιο διαδεδομένοι τύποι *emm* ήταν 1,0 (41 από τα 101 παιδιά [40,6%]), 3,93 (20 από τα 101 παιδιά [19,8%]) και 4,0 (11 από τα 101 παιδιά [10,9%]) (eTable 5 στο Συμπλήρωμα 1). Στην έξαρση του 2022 έως 2023, τα e *mm* -τύπου 1.0 και 12.0 ήταν κυρίαρχα σε 46 από τις 77 περιπτώσεις (59,7%), αλλά μειώθηκαν σε 2 από τις 24 περιπτώσεις (8,3%) το 2024, όταν *το emm* -τύπου 3.93 κυριάρχησε σε 17 από τις 24 περιπτώσεις (70,8%) (eΣχήμα 8 και eΠίνακας 5 στο Συμπλήρωμα 1).

Ο τύπος *emm* 1.0 ανιχνεύθηκε στο 48,1% των σοβαρών περιπτώσεων (25 από τις 52 περιπτώσεις) και στο 32,6% των ήπιων περιπτώσεων (16 από τις 49 περιπτώσεις· $\chi^2_1 = 2,49$· $P = 0,23$) (eΠίνακας 6 στο Συμπλήρωμα 1). Ωστόσο, η πολυπαραμετρική ανάλυση αποκάλυψε ότι οι τύποι *emm* 1.0 και 4.0 συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρό iGAS μετά την προσαρμογή για το κλινικό σύνδρομο (eΠίνακας 7 στο Συμπλήρωμα 1). Ο τύπος *emm* 4.0, που εντοπίστηκε σε 11 από τις 101 περιπτώσεις (10,9%), δεν προκάλεσε πνευμονικές εκδηλώσεις, αλλά ευθύνεται για 2 από τις 5 περιπτώσεις μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας (40,0%) και 5 από τις 16 περιπτώσεις μη εστιακής συστηματικής νόσου (31,3%) (eΣχήμα 8 και eΠίνακας 8 στο Συμπλήρωμα 1).

Διαφορές πριν και μετά την πανδημία COVID-19

Η IRR (Ενδογενής Ανταπόκριση) του iGAS αυξήθηκε σημαντικά στην περίοδο μετά την COVID-19 (IRR, 2,93; 95% CI, 2,46-3,49) (Σχήμα 1A- C και eΠίνακας 9 στο Συμπλήρωμα 1). Η IRR όλων των τύπων λοίμωξης από iGAS αυξήθηκε, κυρίως των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (IRR, 12,31; 95% CI, 4,14-52,73), των NF (IRR, 26,07; 95% CI, 5,14-474,96), των STSS (IRR, 10,32; 95% CI, 3,88-35,59), των πνευμονικών λοιμώξεων (IRR, 5,04; 95% CI, 3,27-7,97). (eΠίνακας 9 στο Συμπλήρωμα 1). Οι λοιμώξεις από iGAS ήταν πιο σοβαρές κατά την περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, με τις εισαγωγές σε ΜΕΘ να αυξάνονται από 34 από τις 218 περιπτώσεις (15,6%) μεταξύ 2015 και 2020 σε 113 από τις 294 περιπτώσεις (38,4%) από το 2022 έως το 2024 ($\chi^2_1 = 31,90$; $P < 0,001$) και τη θνησιμότητα να αυξάνεται από 3 από τις 218 περιπτώσεις (1,4%) σε 13 από τις 294 περιπτώσεις (4,4%; $\chi^2_1 = 3,84$; $P = 0,12$). Η κατανομή ηλικίας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 χρονικών περιόδων. Όλες οι κλινικές ομάδες εμφάνισαν αυξημένες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά την περίοδο μετά την COVID-19 (eΠίνακας 9 στο Συμπλήρωμα 1). Οι προηγούμενες λοιμώξεις των αεραγωγών ήταν πιο συχνές στην περίοδο μετά την COVID-19 (119 από τις 285 περιπτώσεις [41,8%] την περίοδο 2022-2024 έναντι 57 από τις 185 περιπτώσεις [30,8%] την περίοδο 2015-2020), αν και αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική μετά από πολλαπλή διόρθωση δοκιμών ($\chi^2_1 = 5,72$; $P = 0,05$) (Πίνακας 2). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση προηγούμενων δερματικών προβλημάτων ή/και λοιμώξεων από VZV μεταξύ των 2 περιόδων.

Μεγάλη προβολή Λήψη

Πίνακας 2. Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών σε Παιδιά με Διηθητική Στρεπτοκοκκική Λοίμωξη Ομάδας Α Κατά τη Διάρκεια της Προ-COVID-19 και Μετά-COVID-19 Περίοδου[a]

Table 2. Clinical Patient Characteristics in Children With Invasive Group A Streptococcal Disease Infection During Pre–COVID-19 and Post–COVID-19 Periods[a]

Characteristic	Participants, No. (%)		*P* value[b]
	Pre–COVID-19: January 2015 to March 2020 (n = 218)	Post–COVID-19: January 2022 to May 2024 (n = 294)	
Age, y			
0-4	117 (53.7)	175 (59.5)	
5-9	57 (26.1)	81 (27.6)	.18
10-17	44 (20.2)	38 (12.9)	
Severe disease			
Intensive care unit admission	34 (15.6)	113 (38.4)	<.001
Mortality	3 (1.4)	13 (4.4)	.12
Clinical group[c]			
Pulmonary infection	28 (12.8)	65 (22.1)	
Meningitis or encephalitis	3 (1.4)	17 (5.8)	
Necrotizing fasciitis	1 (0.5)	12 (4.1)	
Musculoskeletal infection	19 (8.7)	24 (8.2)	<.001
Soft tissue infection (non-necrotizing fasciitis)	114 (52.3)	93 (31.6)	
Non focal systemic disease	18 (8.3)	39 (13.3)	
Other	35 (16.1)	44 (15.0)	
Preceding skin or pulmonary signs, No./total No. (%)[d]			
Either	114/200 (57.0)	201/288 (69.8)	.02
Preceding skin signs	69/193 (35.8)	101/279 (36.2)	.98
Preceding pulmonary signs	57/185 (30.8)	119/285 (41.8)	.05
Preceding varicella zoster infection	30/192 (15.6)	45/277 (16.2)	.93
Clinical involvement			
Pulmonary involvement	28 (12.8)	65 (22.1)	.03
Necrotizing fasciitis	1 (0.5)	12 (4.1)	.04
Systemic involvement (sepsis, STSS, or bacteremia)	36 (16.5)	81 (27.6)	.02
Lymphadenitis or tonsillitis	28 (12.8)	20 (6.8)	.06
Dermatological involvement	36 (16.5)	53 (18.0)	.81
Abscess present	78 (35.8)	56 (19.0)	<.001
Musculoskeletal infection	19 (8.7)	28 (9.5)	.86
Meningitis or encephalitis	3 (1.4)	17 (5.8)	.04

Abbreviation: STSS, streptococcal toxic shock syndrome.

[a] Only patients from participating centers that included both pre–COVID-19 and post–COVID-19 data were included.

[b] Statistical testing was performed using the χ^2 test. *P* value correction was conducted following the Benjamini-Hochberg procedure.

[c] Categorized (1 option per patient).

[d] Data on prodromal signs was not available for all patients.

Συζήτηση

Αυτή η μελέτη κοόρτης διαπίστωσε ότι σημειώθηκε σημαντική αύξηση στα παιδιατρικά περιστατικά iGAS στην Ολλανδία κατά την περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, παρόμοια με αναφορές από αρκετές άλλες ευρωπαϊκές χώρες, την Αυστραλία και τις ΗΠΑ. [1-9, 17, 22] Αυτό ακολούθησε μια πολύ μεγάλη μείωση στα περιστατικά iGAS κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που στόχευαν στον περιορισμό της μετάδοσης του SARS-CoV-2 μείωσαν επίσης τη μετάδοση του GAS. [1, 8, 16] Ίσως η έλλειψη έκθεσης σε GAS κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 εμπόδισε την ανάπτυξη ειδικής για το GAS ανοσίας στα παιδιά (δηλαδή, χρέους ανοσίας). [23, 24] Επιπλέον, η επανεμφάνιση των ιογενών λοιμώξεων μετά την πανδημία COVID-19 μπορεί να έχει αυξημένη ευαισθησία σε δευτερογενείς λοιμώξεις GAS. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγήσουν την διεθνή έξαρση μετά την πανδημία COVID-19. [25] Παραμένει ασαφές εάν αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη σοβαρότητα, επειδή η σοβαρότητα ποικίλλει ανά χώρα. Οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρό iGAS και οι διαφορές

μεταξύ των περιπτώσεων iGAS πριν και μετά την πανδημία COVID-19 παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί.

Επιβεβαιώσαμε ότι τα παιδιά με πνευμονικές λοιμώξεις, NF, STSS ή λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος λόγω iGAS είχαν χειρότερα αποτελέσματα. [26] Τα περιστατικά μετά την πανδημία COVID-19 ήταν πιο σοβαρά από τα περιστατικά πριν από την πανδημία COVID-19, με τις αυξημένες εισαγωγές και τους θανάτους σε ΜΕΘ ΜΕΘ να μην εξηγούνται από τη διαφορά ηλικίας, αλλά πιθανότατα από μια μετατόπιση προς περισσότερες περιπτώσεις με πνευμονικές, συστηματικές ή λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για εισαγωγή σε ΜΕΘ ΜΕΘ ή θάνατο στη μελέτη μας περιελάμβαναν μειωμένη συνείδηση, δύσπνοια, μη φυσιολογική ακρόαση, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Όπως και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες, παρατηρήσαμε μια αξιοσημείωτη αύξηση στα περιστατικά πνευμονικού iGAS στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19 [19,27]. Αυτό συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ασθενών με προηγούμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (31% πριν από την COVID-19 έναντι 42% μετά την COVID-19). Επειδή ο εμβολιασμός κατά του VZV δεν αποτελεί μέρος του ολλανδικού εθνικού προγράμματος ανοσοποίησης, αξιολογήσαμε προηγούμενες λοιμώξεις από VZV. Στην ομάδα μας μετά την πανδημία COVID-19, το ποσοστό των παιδιών με προηγούμενες δερματικές λοιμώξεις όπως η VZV ήταν παρόμοιο με τα κρούσματα πριν από την πανδημία COVID-19 (16% πριν και μετά την COVID-19), παρόμοια με τη Δανία.8 Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, οι de Gier et al [28,29] έδειξαν ότι μεταξύ Ιανουαρίου 2022 και Μαρτίου 2023, το 34% των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών από GAS οφείλονταν σε λοιμώξεις από VZV, χαμηλότερο από ό,τι πριν από την πανδημία COVID-19, παρά την αύξηση των κρουσμάτων VZV το 2022. Προφανώς, η αλληλεπίδραση μεταξύ των λοιμώξεων από VZV και του κινδύνου iGAS φαίνεται πιο περίπλοκη από ό,τι είχε υποτεθεί προηγουμένως.30 [,31] Δεδομένου του ρόλου της VZV ως παράγοντα κινδύνου για σοβαρό iGAS, το αμετάβλητο ποσοστό των προηγούμενων κρουσμάτων VZV δεν εξηγεί πλήρως την αυξημένη σοβαρότητα του iGAS μετά την COVID-19.

Εκτός από τους παράγοντες του ξενιστή (όπως η μειωμένη ανοσία στο GAS) και την επανεμφάνιση των ιογενών λοιμώξεων ως παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα του iGAS, μπορεί να υπήρξε μια μετατόπιση σε πιο λοιμώδη στελέχη GAS στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19. Διαπιστώσαμε ότι οι τύποι *emm* 1.0, 3.93 και 4.0 ήταν οι κύριοι παράγοντες που συνέβαλαν στις λοιμώξεις στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, με τους τύπους *emm* 1.0 και 4.0 να σχετίζονται με σοβαρή νόσο. Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με τους De Gier et al, [17] οι οποίοι έδειξαν ότι το 2022, πολλαπλοί τύποι *emm* ήταν υπεύθυνοι για την αύξηση των παιδιών ηλικίας 0 έως 5 ετών στην Ολλανδία, με τους τύπους *emm* 1, 4, 12, 22 και 89 να αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 80% των απομονωμένων στελεχών. Επειδή η βακτηριολογική επιτήρηση iGAS σε εθνικό επίπεδο ξεκίνησε μόλις το 2019, δεν μπορέσαμε να συγκρίνουμε τους τρέχοντες κυκλοφορούντες τύπους *emm* με τις περιπτώσεις πριν από την COVID-19. Ωστόσο, μια προηγούμενη χρονική ανάλυση έδειξε ότι η ολλανδική αύξηση του iGAS συνέπεσε με μια σημαντική αύξηση των διηθητικών απομονωμένων στελεχών *emm* τύπου 1.0, όπου η παραλλαγή M1 $_{UK}$ έγινε

κυρίαρχη μεταξύ των διηθητικών απομονωμένων στελεχών *emm* τύπου 1.0.32 [33] Μια νέα γενεαλογία *emm* τύπου 4, η M4 NL22 , έχει επίσης συσχετιστεί με την έξαρση του iGAS στην Ολλανδία.34 Στη μελέτη μας, ο τύπος *emm* 4.0 ήταν κυρίαρχος σε μη εστιακές λοιμώξεις, παρόμοια με τα ευρήματα των Nygaard et al8 και Villalón et al. [35] Παρατηρήσαμε μια δραματική αύξηση στο iGAS που προκαλείται από *το emm* τύπου 3.93 στις αρχές του 2024. Παρόλο που μια προηγούμενη μελέτη υπαινίχθηκε ότι αυτό το στέλεχος σχετίζεται με λοιμώξεις του αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, δεν υπήρξε συσχέτιση των λοιμώξεων από αυτόν τον *emm* τύπου με συγκεκριμένα κλινικά σύνδρομα στην ομάδα μας. [36]

Παρόλο που αρκετές χώρες έχουν αναφέρει μεταβολές στους κυρίαρχους τύπους *emm* , αυτές διέφεραν ανά χώρα. [6,8,37,38] Ίσως αυτό οφείλεται σε διαφορές στην ανοσία του πληθυσμού και στους παράγοντες λοιμογόνου δράσης που σχετίζονται με το στέλεχος.

Η καλύτερη κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για σοβαρό iGAS στα παιδιά θα επιτρέψει την έγκαιρη δράση σε περίπτωση νέας έξαρσης. Στη μελέτη μας, το ένα τρίτο των παιδιών που εξετάστηκαν στο νοσοκομείο με iGAS είχαν σοβαρή νόσο, η οποία ορίζεται ως εισαγωγή σε ΜΕΘ ή/και θάνατος, με 28 παιδιά στην ομάδα μας να πεθαίνουν λόγω iGAS. Η επίγνωση και η άμεση αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσο είναι σημαντική για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Η αναφορά μας σε σχεδόν πραγματικό χρόνο στον ιστότοπο της μελέτης έχει βοηθήσει στην κλινική παρακολούθηση του παιδιατρικού iGAS, επειδή το εθνικό σύστημα επιτήρησης και η μικροβιολογική επιτήρηση δεν διέθεταν κλινικές λεπτομέρειες. Η μελέτη μας δείχνει ότι τα μέτρα για τη μείωση της εξάπλωσης ενός παθογόνου (σε αυτήν την περίπτωση, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση της εξάπλωσης του SARS-CoV-2), μπορούν να έχουν ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην εμφάνιση ή την επανεμφάνιση άλλων παθογόνων καθώς αυτά τα μέτρα αίρονται (όπως φαίνεται σε αυτήν τη μελέτη, η αύξηση της έγκαιρης αντίδρασης (IRR) του iGAS και η σοβαρότητα).

Δύναμη και Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει πολλά δυνατά σημεία. Η μελέτη μας χρησιμοποίησε ομοιόμορφα συλλεγμένα δεδομένα, σε μία από τις μεγαλύτερες παιδιατρικές ομάδες για το iGAS. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε ακαδημαϊκά νοσοκομεία παραπομπής, πανεπιστημιακά νοσοκομεία και περιφερειακά νοσοκομεία, εξασφαλίζοντας ευρεία κάλυψη των κλινικών παρουσιάσεων και της σοβαρότητας. Επιπλέον, τα νοσοκομεία που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν γεωγραφικά κατανεμημένα σε όλη την Ολλανδία, περιορίζοντας τις επιπτώσεις των πιθανών περιφερειακών διαφορών. Στόχος μας ήταν να μειώσουμε τον κίνδυνο μεροληψίας επιλογής, έχοντας μικροβιολογικά δείγματα ως κύριο αναγνωριστικό για τις επιλέξιμες περιπτώσεις. Συμπεριλαμβάνοντας θετικά απομονωμένα στελέχη τόσο από στείρα όσο και από μη στείρα διαμερίσματα, στοχεύσαμε να συμπεριλάβουμε μια ακριβή αναπαράσταση της ποικιλίας των κλινικών εκδηλώσεων. Για να περιοριστεί η μεροληψία συμπερίληψης, συμπεριλήφθηκαν όλες οι αναδρομικές περιπτώσεις και η ανάγκη για ενημερωμένη συγκατάθεση παραιτήθηκε. Επιπλέον, όταν δεν ήταν δυνατή η λήψη ενημερωμένης συγκατάθεσης από υποψήφιες

περιπτώσεις iGAS, αυτές οι περιπτώσεις μπορούσαν να συμπεριληφθούν με τη συλλογή μόνο συνοπτικών δεδομένων, χωρίς ενημερωμένη συγκατάθεση.

Αυτή η μελέτη έχει επίσης περιορισμούς. Λόγω της παρατηρητικής και μερικής αναδρομικής φύσης του σχεδιασμού της μελέτης, δεν ήταν διαθέσιμες όλες οι παράμετροι για όλους τους ασθενείς. Επομένως, δεν ήταν δυνατή η διεξαγωγή όλων των λεπτομερών αναλύσεων σχετικά με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά για ολόκληρη την ομάδα (από το 2015 έως το 2024). Πιθανότατα υπήρξε μεροληψία επιλογής για πιο περίπλοκες περιπτώσεις πνευμονικών λοιμώξεων με iGAS στη μελέτη μας, επειδή συμπεριλήφθηκαν μόνο παιδιά με θετική μικροβιολογική επιβεβαίωση GAS σε πτύελα, αίμα ή εμπύημα. Τα παιδιά με λοιμώξεις μαλακών ιστών, όπως η κυτταρίτιδα, χρειάστηκαν θετική καλλιέργεια GAS ή/και δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για να αποφευχθεί η σύγχυση με άλλα παθογόνα, όπως *ο Staphylococcus aureus* .

Μια πιθανή μεροληψία είναι η μέθοδος προοπτικής εύρεσης περιστατικών, η οποία βασίστηκε στην συμπερίληψη μέσω κλινικής εικόνας και ελέγχου μέσω μικροβιολογικού συστήματος βάσεων δεδομένων. Για την αναδρομική εύρεση περιστατικών, ο έλεγχος μέσω μικροβιολογικού συστήματος βάσεων δεδομένων ήταν η κυρίαρχη μέθοδος για την αναγνώριση ασθενών, κάτι που μπορεί να οδήγησε σε υποεκπροσώπηση κρουσμάτων STSS και NF χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση. Ωστόσο, η επίδραση αυτής της υποεκπροσώπησης είναι πιθανότατα ελάχιστη, επειδή τα STSS και NF ήταν εξαιρετικά τεκμηριωμένα από δεδομένα από την υποχρεωτική δήλωση αυτών των ασθενειών. [39] Επίσης, στην περίοδο μετά την COVID-19, και οι 8 περιπτώσεις NF (100%) είχαν μικροβιολογική επιβεβαίωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υποεκπροσώπηση στην περίοδο πριν από την COVID-19 είναι πιθανώς σπάνια.

Επιπλέον, επειδή η βακτηριολογική επιτήρηση για το iGAS ξεκίνησε το 2019 σε σημεία επιτήρησης και επεκτάθηκε σε εθνικό επίπεδο μόνο τον Απρίλιο του 2022, είχαμε διαθέσιμες πληροφορίες τύπου *emm μόνο για τις μισές από τις περιπτώσεις μετά την πανδημία COVID-19. Επομένως, δεν μπορούσαμε να κάνουμε αξιόπιστες συγκρίσεις μεταξύ των τύπων emm* πριν και μετά την COVID-19 .

Συμπεράσματα

Σε αυτήν τη μελέτη κοόρτης, διαπιστώσαμε ότι η εμπλοκή των πνευμόνων ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, το STSS, η μειωμένη συνείδηση ή τα πνευμονικά συμπτώματα, τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και ο μειωμένος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης συσχετίστηκαν με σοβαρό παιδιατρικό iGAS. Από το 2022, η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα του iGAS αυξήθηκαν απότομα στην Ολλανδία μετά από μια αρχική μείωση κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, με σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών λοιμώξεων, NF, μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας και STSS. Από την άνοιξη του 2024, η συχνότητα εμφάνισης του iGAS έχει επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα, αλλά η επαγρύπνηση παραμένει απαραίτητη, επειδή οι παιδιατρικές λοιμώξεις iGAS έχουν υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εμφάνιση ή η επανεμφάνιση μολυσματικών παθογόνων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά από συστήματα κλινικής αναφοράς με επαρκή λεπτομέρεια και αναφορά σε πραγματικό χρόνο.

Πληροφορίες άρθρου

Ημερομηνία αποδοχής για δημοσίευση: 23 Ιουνίου 2025.

Δημοσίευση: 19 Αυγούστου 2025. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.27717

Ανοικτή Πρόσβαση: Αυτό είναι ένα άρθρο ανοιχτής πρόσβασης που διανέμεται σύμφωνα με τους όρους της Άδειας CC-BY . © 2025 van Kempen EB et al. *JAMA Network Open* .

Αντίστοιχος Συγγραφέας: Evelien B. van Kempen, MD, MSc, Department of Paediatrics, Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Ολλανδία (e.vankempen@hagaziekenhuis.nl).

Συνεισφορές Συγγραφέων: Οι Δρ. van Veen και Buddingh είχαν πλήρη πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα της μελέτης και αναλαμβάνουν την ευθύνη για την ακεραιότητα των δεδομένων και την ακρίβεια της ανάλυσης των δεδομένων. Οι Δρ. van Kempen και Tulling είναι συν-πρώτοι συγγραφείς. Οι Δρ. van Veen και Buddingh είναι συν-τελευταίοι συγγραφείς.

Ιδέα και σχέδιο: van Kempen, Tulling, von Asmuth, Borensztajn, van Houten, Jacobs, Verhage, van Veen, Buddingh.

Απόκτηση, ανάλυση ή ερμηνεία δεδομένων: van Kempen, Tulling, van der Aa, Bijker, Bijlsma, Borensztajn, Brackel, de Gier, Koenraads, Kooter, Lebon, van der Linden, van Onzenoort-Bokken, Oostenbrink, van Prehn, van Sorge, Stol, WeStrjeranbe, Trampereih Boeddha, Buddingh.

Σύνταξη του χειρογράφου: van Kempen, Tulling, Borensztajn, van Houten, van der Linden, Buddingh.

Κριτική ανασκόπηση του χειρογράφου για σημαντικό πνευματικό περιεχόμενο: van Kempen, Tulling, von Asmuth, van der Aa, Bijker, Bijlsma, Borensztajn, Brackel, de Gier, Jacobs, Koenraads, Kooter, Lebon, van der Linden, van Onzenoort-Bokken, van Onzenoort-Bokken, St. Verhage, van de Weijer, Wildenbeest, Boeddha, van Veen, Buddingh.

Στατιστική ανάλυση: van Kempen, Tulling, von Asmuth, Bijlsma, Borensztajn.

Λήψη χρηματοδότησης: van Kempen, Borensztajn, van Veen, Buddingh.

Διοικητική, τεχνική ή υλική υποστήριξη: van Kempen, Tulling, von Asmuth, Bijker, Brackel, van der Linden, van Sorge, Stol, Verhage, Boeddha, van Veen.

Εποπτεία: Borensztajn, van Houten, van Onzenoort-Bokken, Oostenbrink, Stol, van Veen, Buddingh.

Γνωστοποιήσεις Σύγκρουσης Συμφερόντων: Ο Δρ van Kempen ανέφερε ότι έλαβε προσωπικές αμοιβές από την Merck Sharp & Dohme (τιμή για μια παρουσίαση σχετικά με το παιδιατρικό iGAS στο Αυτόνομο Επιστημονικό Συμπόσιο, 9 Μαρτίου 2023, Βαρσοβία, Πολωνία) εκτός της υποβληθείσας

εργασίας. Ο Δρ Bijker ανέφερε ότι έλαβε επιχορηγήσεις για μια μελέτη που ξεκίνησε από ερευνητή σχετικά με την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος πρόωρων τοκετών και την απόκριση στην ανοσοποίηση από την Merck Sharp & Dohme· έλαβε οικονομική αποζημίωση (καταβληθείσα στο ίδρυμα) για συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές για την AstraZeneca και την Merck Sharp & Dohme και για μια ομιλία σε συνέδριο από την Bavarian Nordic· και υποστηρίχθηκε από ένα βραβείο υποτροφίας από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμωδών Νοσημάτων εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Ο Δρ Borensztajn ανέφερε ότι έλαβε επιχορηγήσεις από την NoordWest Ziekenhuisgroep εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Ο Δρ van Prehn ανέφερε επιχορηγήσεις από την Merck Sharp & Dohme (καταβληθείσες στο ίδρυμα) εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Ο Δρ van Sorge ανέφερε ότι έλαβε επιχορηγήσεις από το Ολλανδικό Συμβούλιο Υγείας (επιχορήγηση Aspasia, επιχορήγηση Vici και επιχορήγηση Infectieziektebestrijding, όλες καταβλημένες στο ίδρυμα), το Ίδρυμα LeDucq (επιχορήγηση δικτύου iSpy που καταβλήθηκε στο ίδρυμα) και την Argenx (συμβατική έρευνα, καταβλήθηκε στο ίδρυμα)· προσωπικές αμοιβές από την Merck Sharp & Dohme και την GSK (αμοιβή για υπηρεσία που καταβλήθηκε απευθείας στο ίδρυμα)· κατοχή διπλώματος ευρεσιτεχνίας για την ανάπτυξη εμβολίου κατά του Streptococcus pyogenes (αριθμός ευρεσιτεχνίας WO 2013/020090 A3· εφευρέτες, Nina van Sorge και Victor Nizet) με άδεια από την Vaxcyte στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια στο Σαν Ντιέγκο, με δικαιώματα που καταβλήθηκαν από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια στο Σαν Ντιέγκο· κατοχή εκκρεμούς διπλώματος ευρεσιτεχνίας για αντισώματα (αμοιβές συμβούλων που καταβλήθηκαν στο ίδρυμα από το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Άμστερνταμ, την Merck Sharp & Dohme και την GSK)· και συμμετοχή σε επιστημονικές συμβουλευτικές επιτροπές για την Pfizer (ειδικευμένη συμβολή σε μηνιγγιτιδοκοκκικά εμβόλια· πληρωμή στο ίδρυμα), το ίδρυμα ItsME (χωρίς αμοιβή) και το Rapua (έργο που διευκολύνει την ανάπτυξη εμβολίου κατά του στρεπτόκοκκου Α για την Aotearoa της Νέας Ζηλανδίας· αμοιβή που καταβάλλεται στο ίδρυμα) εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Η Δρ. Tramper-Stranders ανέφερε ότι έλαβε επιχορηγήσεις από την OM Pharma (εργασία που ξεκίνησε από τον ερευνητή) και την Astra Zeneca (εργασία που ξεκίνησε από τον ερευνητή) εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Η Δρ. Wildenbeest ανέφερε ότι ήταν ερευνητής σε κλινικές δοκιμές που χρηματοδοτήθηκαν από φαρμακευτικές εταιρείες όπως οι AstraZeneca, Merck, Pfizer, Sanofi και Janssen (όλα τα κεφάλαια έχουν καταβληθεί στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο της Ουτρέχτης [UMCU]), συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές για την Janssen και την Sanofi· και ομιλήτρια στη Sanofi και την Merck Sharp & Dohme (χορηγούμενα συμπόσια με αμοιβές που καταβάλλονται στο UMCU) εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Ο Δρ. Boeddha ανέφερε ότι έλαβε επιχορηγήσεις από την Merck Sharp & Dohme BV (ερευνητική επιχορήγηση από πρόγραμμα μελετών που ξεκίνησε από ερευνητή για μια μελέτη σχετικά με τις διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις στο Σουρινάμ) εκτός της υποβληθείσας εργασίας. Δεν αναφέρθηκαν άλλες γνωστοποιήσεις.

Χρηματοδότηση/Υποστήριξη: Τα Κλινικά Χαρακτηριστικά της COVID-19 σε Παιδιατρικούς Ασθενείς και στην Ομάδα Διηθητικής Νόσου Μια μελέτη για τη Στρεπτοκοκκική Νόσο υποστηρίχθηκε από επιχορηγήσεις από το Ολλανδικό Εθνικό Συμβούλιο Υγείας (χρηματοδότηση από την ZonMW προς το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Leiden· έργο αριθ. 10430072110007). Όλα τα νοσοκομεία που συνέβαλαν έλαβαν αμοιβή ανά ασθενή που συμπεριλήφθηκε με ενημερωμένη συγκατάθεση για την αντιστάθμιση των δαπανών που πραγματοποιήθηκαν. Ο Δρ Borensztajn έλαβε χρηματοδότηση από

την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμωδών Νοσημάτων και ο Δρ van Kempen έλαβε χρηματοδότηση από το Ίδρυμα Christine Bader. Δεν εμπλέκονταν άλλες πηγές χρηματοδότησης.

Ρόλος του Χρηματοδότη/Χορηγού: Ο χορηγός δεν είχε κανένα ρόλο στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της μελέτης, στη συλλογή, διαχείριση, ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων, στην προετοιμασία, την αναθεώρηση ή την έγκριση του χειρογράφου και στην απόφαση υποβολής του χειρογράφου για δημοσίευση.

Δήλωση Κοινής Χρήσης Δεδομένων: Βλέπε Παράρτημα 2 .

Πρόσθετες συνεισφορές: Οι συγγραφείς ευχαριστούν την Estefanía Laney, MSc (Trialbureau Willem-Alexander Children's Hospital), για την πρακτική υποστήριξή της. Τα ακόλουθα άτομα βοήθησαν στη στρατολόγηση ασθενών και στη διαχείριση δεδομένων: Hannah Santhagens, MD (HagaHospital); Nour Emara, MD (Haaglanden Medisch Centrum); Jantien Bolt-Wieringa, MD, PhD (Haaglanden Medisch Centrumdegree); Carlijn van der Zee, MD (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Άμστερνταμ). Floor Dekkers, BSc (Noordwest Ziekenhuisgroep); Ianthe Maat, MD (Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο Radboud); Paula Fintelman, MD (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Radboud); Laura Overdam, BSc (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Λέιντεν). Anne Vos, MD (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Λέιντεν). Anne van der Wel, BSc (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Λέιντεν). Jacqueline Zonneveld van Buyten, BSc (Spaarne Gasthuis); Merel van Pieterson, MSc (Albert Schweitzer Ziekenhuis); Ilka Vink, MSc (Sint Franciscus Gasthuis); Michiel Bannier, MD (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Μάαστριχτ+); Annemarie Sleger, MD (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Μάαστριχτ+); Merel van Bakel, MSc (Bernhoven); Franca Hoeks van Dinther, BSc (Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Radboud); και Bregje Raap van Sleuwen, PhD (Bernhoven). Κανένα από τα αναφερόμενα άτομα δεν έλαβε αποζημίωση για τις εισφορές του.

Αναφορές

1. van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, et al. Αύξηση των διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας Α σε παιδιά στην Ολλανδία, έρευνα μεταξύ 7 νοσοκομείων το 2022. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):e122-e124. doi: 10.1097/INF.0000000000003810PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

2. de Ceano-Vivas M, Molina Gutiérrez MÁ, Mellado-Sola I, García Sánchez P, Grandioso D, Calvo C; Συνεργαζόμενη Ομάδα. Λοιμώξεις από Streptococcus pyogenes σε παιδιά στην Ισπανία πριν και μετά την πανδημία COVID. Επιστρέφοντας στο προηγούμενο περιστατικό. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* . 2024;42(2):88-92. doi: 10.1016/j.eimce.2023.04.021Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

3. Abo YN, Oliver J, McMinn A, et al. Αύξηση της διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής νόσου ομάδας Α μεταξύ των παιδιών στην Αυστραλία που συμπίπτει με εξάρσεις στο βόρειο ημισφαίριο. *Lancet Reg Health West Pac* . 2023;41:100873. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100873PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

4. Guy R, Henderson KL, Coelho J, et al. Αύξηση στις κοινοποιήσεις διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής λοίμωξης ομάδας Α, Αγγλία, 2022. *Euro Surveill* . 2023;28(1):2200942. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

5. Lassoued Y, Assad Z, Ouldali N, et al. Απροσδόκητη αύξηση των διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας Α σε παιδιά μετά από έξαρση αναπνευστικών ιών στη Γαλλία: ανάλυση χρονοσειρών 15 ετών. *Open Forum Infect Dis* . 2023;10(5):ofad188. doi: 10.1093/ofid/ofad188PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

6. Ramírez de Arellano E, Saavedra-Lozano J, Villalón P, κ.ά.; Ισπανική Ομάδα Μελέτης PedGAS-Net/CIBERINFEC GAS. Κλινικός, μικροβιολογικός και μοριακός χαρακτηρισμός παιδιατρικών διεισδυτικών λοιμώξεων από *Streptococcus pyogenes* στην Ισπανία σε ένα πλαίσιο παγκόσμιας επιδημίας. *mSphere* . 2024;9(3):e0072923. doi: 10.1128/msphere.00729-23PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

7. Valcarcel Salamanca B, Cyr PR, Bentdal YE, et al. Αύξηση των διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας A (iGAS) σε παιδιά και ηλικιωμένους, Νορβηγία, 2022 έως 2024. *Euro Surveill* . 2024;29(20):2400242. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.20.2400242Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

8. Nygaard U, Hartling UB, Munkstrup C, et al. Διηθητικές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις ομάδας Α σε παιδιά και εφήβους στη Δανία κατά την περίοδο 2022-23 σε σύγκριση με την περίοδο 2016-17 έως 2021-22: μια πανεθνική, πολυκεντρική, πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης. *Lancet Child Adolesc Health* . 2024;8(2):112-121. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00295-XPubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

9. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστρακιάς και διεισδυτικής λοίμωξης από στρεπτόκοκκο ομάδας Α—πολυκρατική. Δημοσιεύτηκε στις 15 Δεκεμβρίου 2022. Πρόσβαση στις 6 Οκτωβρίου 2024. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429

10. Cordery R, Purba AK, Begum L, et al. Συχνότητα μετάδοσης, ασυμπτωματική αποβολή και αερογενής εξάπλωση του Streptococcus pyogenes σε μαθητές που εκτέθηκαν σε οστρακιά: μια προοπτική, διαχρονική, πολυκοόρτη, μοριακή επιδημιολογική μελέτη ιχνηλάτησης επαφών στην Αγγλία, Ηνωμένο Βασίλειο. *Lancet Microbe* . 2022;3(5):e366-e375. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00332-3PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

11. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Επιπολασμός στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας και στρεπτοκοκκικής μεταφοράς σε παιδιά: μια μετα-ανάλυση. *Pediatrics* . 2010;126(3):e557-e564. doi: 10.1542/peds.2009-2648PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

12. O Luiz FB, Alves KB, Barros RR. Επιπολασμός και μακροχρόνια επιμονή της φαρυγγικής μεταφοράς βήτα-αιμολυτικών στρεπτόκοκκων σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. *J Med Microbiol* . 2019;68(10):1526-1533. doi: 10.1099/jmm.0.001054Google Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

13. Lönnqvist E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Loimaranta V, Vuopio J. Χαμηλό ποσοστό ασυμπτωματικής μεταφοράς και απόκριση σιελογόνου ανοσοσφαιρίνης Α σε στρεπτόκοκκους ομάδας Α στον υγιή ενήλικο πληθυσμό στη Φινλανδία. *Med Microbiol Immunol* . 2022;211(5-6):261-267. doi: 10.1007/s00430-022-00750-9PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

14. Plainvert C, Loubinoux J, Bidet P, et al. Επιδημιολογία των διεισδυτικών ασθενειών από Streptococcus pyogenes στη Γαλλία (2007-2011). *Arch Pediatr* . 2014;21(συμπλήρωμα 2):S62-S68. doi: 10.1016/S0929-693X(14)72262-6PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

15. Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C, Efstratiou A, McCarthy N, O'Moore E. Στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις ομάδας Α κατά τη διάρκεια της εποχικής έξαρσης γρίπης 2010/11 στη Νοτιοανατολική Αγγλία. *Euro Surveill* . 2011;16(5):19780. doi: 10.2807/ese.16.05.19780-enPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

16. Lenglart L, Ouldali N, Honeyford K, κ.ά.· Ομάδα Μελέτης EPISODES. Αντίστοιχοι ρόλοι των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε επιδημίες βρογχιολίτιδας: μια ανάλυση διακοπτόμενης χρονοσειράς βασισμένη σε ένα πολυεθνικό σύστημα επιτήρησης. *Eur Respir*

J. 2023;61(2):2201172. doi: 10.1183/13993003.01172-2022PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

17. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, κ.ά.· Ομάδα Μελέτης ISIS-AR· Ομάδα Μελέτης GAS· Μέλη της ομάδας μελέτης GAS· Μέλη της ομάδας μελέτης ISIS-AR. Αύξηση των διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας A (*Streptococcus pyogenes*) (iGAS) σε μικρά παιδιά στην Ολλανδία, 2022. *Euro Surveill* . 2023;28(1):2200941. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

18. Ομάδα COPP. Το iGAS στη μελέτη COPP. Πρόσβαση στις 6 Οκτωβρίου 2024. https://infectiekids.nl/

19. Tulling AJ, Lugthart G, Mooij MG, et al; Ομάδα μελέτης COPP. Σοβαρή παιδιατρική COVID-19 και πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά από άγριου τύπου έως πληθυσμιακή ανοσία: μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης με αναφορά σε πραγματικό χρόνο. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(12):1077-1085. doi: 10.1097/INF.0000000000004098PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

20. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας και Περιβάλλοντος). Tijdlijn van coronamaatregelen 2022 (Χρονολόγιο COVID-19 μέτρα 2022). Πρόσβαση στις 6 Οκτωβρίου 2025. https://www.rivm.nl/gedragsonderzoek/tijdlijn-maatregelen-covid-2022

21. Πλαίσιο αναφοράς πραγματικού χρόνου AJTULLING-LUMC. Github. Πρόσβαση στις 16 Ιουλίου 2025. https://github.com/AJTULLING-LUMC/Real-time-reporting-framework

22. Wrenn K, Blomquist PB, Inzoungou-Massanga C, et al. Έξαρση στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας A του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στην Αγγλία τον χειμώνα του 2022: επιδημιολογία και κλινικό προφίλ. *Lancet* . 2023;402(συμπλήρωμα 1):S93. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02095-0PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

23. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Έγγραφο θέσης της ομάδας παιδιατρικών λοιμωδών νοσημάτων (GPIP) σχετικά με το ανοσοποιητικό χρέος της πανδημίας COVID-19 στην παιδική ηλικία, πώς μπορούμε να καλύψουμε το κενό ανοσίας; *Infect Dis Now* . 2021;51(5):418-423. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.004PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

24. Dokal K, Channon-Wells S, Davis C, κ.ά.· Κοινοπραξία PERFORM, Κοινοπραξία DIAMONDS. Ανοσία στον Streptococcus pyogenes και τους κοινούς αναπνευστικούς ιούς σε ηλικία 0-4 ετών μετά από περιορισμούς λόγω COVID-19: μια εγκάρσια μελέτη. *medRxiv* . Προδημοσίευση δημοσιεύτηκε online στις 23 Ιουνίου 2025. doi: 10.1101/2025.04.10.25325549Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

25. Levy C, Cohen R. Λοιμώδη νοσήματα στην εποχή της COVID-19: κενά μεταξύ των χωρών. *Lancet Infect Dis* . 2023;23(9):987-988. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00198-6PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

26. Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, κ.ά.· Κοινοπραξία EUCLIDS. Στρεπτοκοκκική νόσος ομάδας A σε παιδιατρικούς ασθενείς: μια ευρωπαϊκή προοπτική. *Eur J Pediatr* . 2023;182(2):697-706. doi: 10.1007/s00431-022-04718-yPubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

27. Holdstock V, Twynam-Perkins J, Bradnock T, et al. Εθνική σειρά περιστατικών εμπυήματος υπεζωκότα από στρεπτόκοκκο ομάδας A σε παιδιά: κλινικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά. *Lancet Infect Dis* . 2023;23(2):154-156. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00008-7PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

28. de Gier B, van de Kassteele J, van Asten L, κ.ά.· Ομάδα μελέτης ISIS-AR· Μέλη της ομάδας μελέτης ISIS-AR. Απόδοση διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας A (iGAS) σε προδιαθεσικές ιογενείς λοιμώξεις, Ολλανδία, 2010 έως 2023. *Euro Surveill* . 2024;29(40):2300739. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.40.2300739PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

29. NIVEL. Toename waterpokken bij kinderen mogelijk inhaaleffect na coronajaren 2022. Δημοσιεύθηκε στις 12 Μαΐου 2022. Πρόσβαση στις 7 Οκτωβρίου 2024. https://www.nivel.nl/nl/nieuws/toename-waterpokken-bij-kinderen-haacoronajafen-in-

30. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. Η συσχέτιση μεταξύ διεισδυτικών στρεπτοκοκκικών νοσημάτων ομάδας Α και ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. *Front Microbiol* . 2016;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

31. Imöhl M, van der Linden M, Reinert RR, Ritter K. Διηθητική στρεπτοκοκκική νόσος ομάδας Α και συσχέτισή της με ανεμοβλογιά στη Γερμανία, 1996-2009. *FEMS Immunol Med Microbiol* . 2011;62(1):101-109. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00788.xPubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

32. Rümke LW, Davies MA, Vestjens SMT, et al. Πανελλαδική έξαρση των διεισδυτικών ασθενειών στο πλαίσιο της διαχρονικής επιτήρησης της μεταφοράς και του διεισδυτικού *Streptococcus pyogenes* 2009-2023, Ολλανδία: μια μοριακή επιδημιολογική μελέτη. *J Clin Microbiol* . 2024;62(10):e0076624. doi: 10.1128/jcm.00766-24PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

33. Rümke LW, de Gier B, Vestjens SMT, et al. Κυριαρχία του κλάδου M1 $_{UK}$ μεταξύ του ολλανδικού Streptococcus pyogenes M1. *Lancet Infect Dis* . 2020;20(5):539-540. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30278-4PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

34. van der Putten BCL, Bril-Keijzers WCM, Rumke LW, et al. Νέα γενεαλογία *emm* 4 που σχετίζεται με έξαρση της επεμβατικής στρεπτοκοκκικής νόσου της ομάδας Α στην Ολλανδία, 2022. *Microb Genom* . 2023;9(6):mgen001026. doi: 10.1099/mgen.0.001026PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

35. Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, κ.ά. Διηθητική νόσος από πυογόνο στρεπτόκοκκο στην Ισπανία: μικροβιολογική και επιδημιολογική μελέτη που καλύπτει την περίοδο 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* . 2021;40(11):2295-2303. doi: 10.1007/s10096-021-04279-2PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

36. Davies MA, de Gier B, Guy RL, et al. Σύγχρονη εμφάνιση του Streptococcus pyogenes emm τύπου 3.93 με μοναδική γονιδιωματική αναστροφή μεταξύ διηθητικών λοιμώξεων στην Ολλανδία και την Αγγλία. *medRxiv* . Προδημοσίευση δημοσιεύτηκε online στις 21 Ιουνίου 2024. doi: 10.1101/2024.06.20.24308992Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

37. Peetermans M, Matheeussen V, Moerman C, et al. Κλινικά και μοριακά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση με διεισδυτικές λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο ομάδας Α: μια βελγική πολυκεντρική σειρά περιστατικών. *Ann Intensive Care* . 2024;14(1):19. doi: 10.1186/s13613-024-01249-7PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

38. Rodriguez-Ruiz JP, Lin Q, Lammens C, et al. Η αύξηση των λοιμώξεων του αίματος που προκαλούνται από τον *στρεπτόκοκκο emm* 1 ομάδας Α συσχετίζεται με την εμφάνιση του τοξινογόνου M1 $_{Ηνωμένο Βασίλειο}$, Βέλγιο, Μάιος 2022 έως Αύγουστος 2023. *Euro Surveill* . 2023;28(36):2300422. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.36.2300422PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

39. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας και Περιβάλλοντος). Το Actuele cijfers πάνω από διηθητικές λοιμώξεις GAS στην Ολλανδία (Τρέχοντες αριθμοί σχετικά με τις διηθητικές λοιμώξεις GAS στην Ολλανδία). Πρόσβαση στις 5 Μαΐου 2025. https://www.rivm.nl/streptokokken/actuele-cijfers-invasieve-gas-infecties-nederland

Σχόλιο