

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

**Editor Committee:** STREP group of SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

Bonofiglio, Laura

Mollerach, Marta

Gagetti, Paula

Toresani, Inés

García Gabarrot, Gabriela

Vigliarolo, Laura

Kaufman, Sara

Von Specht, Martha

Lopardo, Horacio

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

**Osteoarticular and skin and soft-tissue infections caused by *Streptococcus agalactiae* in elderly patients are frequently associated with bacteremia.**

Corinne Ruppen<sup>1,2</sup>, Julia Notter<sup>3</sup>, Carol Strahm<sup>4</sup>, Beat Sonderegger<sup>5</sup>, Parham Sendi<sup>4,6</sup>

1. Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland.
2. Graduate School for Cellular and Biomedical Science, University of Bern, Bern, Switzerland.
3. University Clinic of Internal Medicine, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, University of Basel, Switzerland.
4. Department of Infectious Diseases, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland.
5. Department of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerne, Switzerland.
6. Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland.

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (2017), doi: 0.1016/j.diagmicrobio.2017.09.008

The rate of invasive group B *Streptococcus* (GBS, *S. agalactiae*) disease in nonpregnant adults has increased substantially in the past decade. Older persons and adults with diabetes mellitus and other substantial comorbidities are particularly at risk. The aim of this study was to analyze the frequency distribution of syndromes and sites of clinical GBS infections in the elderly. These multicenter retrospective study was performed in five hospitals for GBS isolated from a normally sterile sample in patients aged  $\geq 65$  years during 5 to 17 years. A total of 174 episodes in 171 patients were included. Three patients had two episodes. The diagnostic clinical specimen for microbiological analyses consisted of a swab sample in 19 (11%) episodes, and biopsy, blood culture, ascites, synovial fluid, or cerebrospinal fluid samples in 89% of episodes. Arterial hypertension (63%) was the most common comorbidity, followed by diabetes mellitus (39%), a history of cancer or active cancer (33%), and chronic heart failure (33%); 26% of patients had chronically impaired renal function. Osteoarticular infections (OAI) consisted of osteomyelitis (including diabetic foot syndrome), prosthetic joint infection 73 of 174 episodes (42%) and skin and soft-tissue infections (SSTIs) 54 of 174 episodes (31%) were the most frequent clinical manifestation. In 78 of 174 episodes (45%), GBS grew in blood culture. In 20 of these 78 episodes with bacteremia, no infection source was identified, whereas in the other 58, bacteremia was attributed to an infection focus. In 38 of these 58 episodes (66%), the infection origin was either OAI or SSTI. The episodes with bacteremia in SSTIs (25 of 54 [46%]) was significantly higher than that in OAI (13 of 73 [18%],  $p = 0.001$ ). Polymicrobial infection were found in 63 of 174 (36%); the majority (88%) in OAI (51%) and SSTI (37%). *Staphylococcus aureus* (33%) was the most commonly co-cultured microorganism, followed by *Escherichia coli* (17%) and viridians group streptococci (13%). Treatment concepts for this patient population must consider comorbidities and co-medications. More than a third of patients in this study had diabetes mellitus and a quarter had a preexisting impaired renal function; there is a lack of consensus for

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

optimal treatment on the most common invasive diseases in the elderly. GBS is uniformly susceptible to penicillin, though penicillin or amoxicillin were administered in only 29% of monomicrobial infections. Considering that elderly patients often present with subtle signs of sepsis when bacteremia is present, these results may have diagnostic implications.

## **Las infecciones osteoarticulares y de piel y tejidos blandos causadas por *Streptococcus agalactiae* en pacientes de edad avanzada con frecuencia se asocian con bacteriemia.**

La infección invasiva por *Streptococcus agalactiae* (SGB) en adultos mayores se ha incrementado en la última década. Los gerontes con diabetes mellitus y otras comorbilidades constituyen un grupo de riesgo. El objetivo de este estudio retrospectivo multicéntrico (5 hospitales) fue analizar la frecuencia, distribución de síndromes clínicos y sitios más frecuentes de infección por SGB. Se analizó los SGB de muestras estériles en pacientes  $\geq 65$  años, durante 5 a 17 años. Se incluyeron 174 episodios en 171 pacientes; 3 pacientes tuvieron 2 episodios. Las muestras clínicas incluyeron 19 hisopados (11%) y 155 biopsias, líquidos de punción, LCR y hemocultivos (89%). Las comorbilidades fueron hipertensión arterial (63%), diabetes mellitus (39%), cáncer activo o no (33%) y cardiopatía crónica (33%); el 26% de los pacientes tenía insuficiencia renal crónica. Las infecciones osteoarticulares (IOs) (42%) incluyendo osteomielitis (relacionada a pie diabético) e infecciones protésicas y las de piel y partes blandas (PPBs) (31%) fueron las más frecuentes. En el 45% de los episodios, SGB se aisló de hemocultivos (78), en 20 casos no se identificó el foco, en 38 la bacteriemia se atribuyó a IOs (18%) y PPBs (46%),  $p=0,001$ . Las infecciones polimicrobianas representaron un 36% (63 de 174). El 88% en IOs (51%) y PPBs (37%). *Staphylococcus aureus* (33%) fue el más frecuente seguido de *Escherichia coli* (17%) y de los estreptococos del grupo viridans (13%).

En el tratamiento de estas infecciones se debe considerar en estos pacientes las comorbilidades y comedificaciones. Más de un tercio de los pacientes de este estudio tenían diabetes mellitus y la cuarta parte problemas en la función renal. No hay un consenso para el tratamiento óptimo en las infecciones invasivas por SGB en gerontes. Solo el 29% recibió tratamiento con penicilina o amoxicilina a pesar de la sensibilidad del SGB en las infecciones monomicrobianas. Hay que considerar que en estos pacientes puede haber muy poca sintomatología en las bacteriemias, por lo que siempre hay que realizar hemocultivos.

## **Impact of High-Level Daptomycin Resistance in the *Streptococcus mitis* Group on Virulence and Survivability during Daptomycin Treatment in Experimental Infective Endocarditis**

C. Garcia-de-la-Maria<sup>1</sup>, Y. Q. Xiong<sup>2,3</sup>, J. M. Pericas<sup>1</sup>, Y. Armero<sup>1</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, N. N. Mishra<sup>2,3</sup>, M. J. Rybak<sup>4</sup>, T. T. Tran<sup>5</sup>, C. A. Arias<sup>5</sup>, P. M. Sullam<sup>6</sup>, A. S. Bayer<sup>2,3</sup>, J. M. Miro<sup>1</sup>

1. Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

2. LA Biomedical Research Institute, Torrance, California, USA.

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

3. Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA.
4. Anti-Infective Research Laboratory, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA.
5. University of Texas School of Medicine, Houston, Texas, USA.
6. Veterans Affairs Medical Center and the University of California, San Francisco, California, USA

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2017 Volume 61 Issue 5 e02418-16

Among the viridans group streptococci, the members of the *Streptococcus mitis* group are the most frequent cause of human infective endocarditis (IE). This organism is often resistant *in vitro* to  $\beta$ -lactam antibiotics, including penicillin and ceftriaxone and suboptimal results have even been described in patients treated with vancomycin, probably due to the phenomenon of tolerance. This has raised the possibility of using daptomycin (DAP) for the treatment of invasive infections of the *S. mitis* group. Nevertheless, many of *S. mitis* group strains have a unique propensity to evolve rapid, durable, and high-level daptomycin resistance (DAPr) *in vitro* and *in vivo*.

Garcia-de-la-Maria et al. in this study investigated, the impact of the acquisition of DAPr upon both the intrinsic fitness and survivability during treatment with DAP of such strains in a model of IE featuring coinfection with a DAP-susceptible (DAPs) parental *S. mitis/S. oralis* strain and its *in vivo*-derived DAPr variant and their survivability during therapy with daptomycin-gentamicin (an *in vitro* combination synergistic against the parental strain).

The results of the IE coinfection model with a challenge with an inoculum of  $2 \times 10^6$  CFU/ml in the absence of antibiotic therapy, both strains induced IE, although the DAPs parental strain was significantly more competitively fit. For example, in terms of vegetation counts, there was a mean difference of  $\sim 4 \log_{10}$  CFU/g favoring the DAPs parental strain. This difference was even more magnified in terms of kidney and spleen counts, where the DAPr strain was apparently unable to hematogenously seed and/or proliferate within these organs. This reduced competitive fitness was also mirrored when animals were individually challenged with the DAPr strain at the same  $2 \times 10^6$  CFU/ml inoculum and even at a higher inoculum  $10^7$  CFU/ml. It seems clear that acquisition of genetic perturbations related to DAPr does impact the *in vitro* and intrinsic *in vivo* virulence of the DAPr strain in this model of endovascular infection. After 48 h of combined treatment, DAPs parental colonies were completely cleared from all target tissues, leaving only DAPr colonies surviving in the three target tissues. All DAPr variants isolated from these target tissues maintained stable, high-level DAPr at the time of sacrifice, as determined by Etest.

In conclusion, the acquisition of the DAPr phenotype affects the virulence of *S. mitis/S. oralis* in experimental IE in terms of a reduction in its *in vivo* fitness in all target organs, especially kidneys and spleen. However, DAPr variants were able to induce IE, with their survival being amplified in the presence of DAP-GEN combination therapy. Further studies are needed to identify other possibly effective DAP combination therapies that can either prevent the emergence of or enhance the treatment of DAPr *S. mitis* group variants.

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

**Impacto de alto nivel de Resistencia a Daptomicina sobre la virulencia y supervivencia en estreptococos del grupo *Streptococcus mitis* durante el tratamiento con daptomicina en endocarditis infecciosa experimental.**

Entre los estreptococos del grupo viridans, los miembros del grupo *Streptococcus mitis* son la causa más frecuente de endocarditis infecciosa humana (IE). Este microorganismo a menudo es resistente *in vitro* a antibióticos beta-lactámicos, incluidas la penicilina y la ceftriaxona e incluso se han descrito resultados subóptimos en pacientes tratados con vancomicina, probablemente debido al fenómeno de tolerancia. Esto plantea la posibilidad de usar daptomicina (DAP) para el tratamiento de infecciones invasivas del grupo *S. mitis*. Sin embargo, muchas cepas del grupo *S. mitis* tienen una propensión única a evolucionar de forma rápida, duradera y de alto nivel resistencia a daptomicina (DAPr).

García-de-la-María y col. en este estudio investigaron el impacto de la adquisición de DAPr tanto en la capacidad intrínseca como en la supervivencia durante el tratamiento con DAP de tales cepas en un modelo de IE que presenta coinfección con la cepa parental *S. mitis* / *S. oralis* sensible a DAP (DAP) y su variante de DAPr obtenida *in vivo* y además su capacidad de supervivencia durante la terapia con daptomicina-gentamicina (una combinación sinérgica *in vitro* frente a la cepa parental).

Los resultados del modelo de coinfección de IE usando un inóculo de  $2 \times 10^6$  UFC/ml y en ausencia de antibioticoterapia, resultó que ambas cepas indujeron IE, aunque la cepa parental DAP fue significativamente más competitiva. Por ejemplo, en términos de conteos de la vegetación, hubo una diferencia promedio de  $4 \log_{10}$  UFC/g que favorecía a la cepa parental DAP. Esta diferencia fue incluso más importante en términos de recuentos de colonias en riñón y bazo, donde la cepa DAPr resultó ser aparentemente incapaz de sembrar y/o proliferar hematógicamente dentro de estos órganos. Esta aptitud competitiva reducida también se reflejó cuando los animales fueron individualmente inoculados con la cepa DAPr con el mismo inóculo  $2 \times 10^6$  UFC/ml e incluso con un inóculo superior ( $10^7$  UFC/ml). Parece quedar claro que la adquisición de perturbaciones genéticas relacionadas con DAPr afecta el crecimiento *in vitro* y la virulencia intrínseca *in vivo* de la cepa DAPr en este modelo de infección endovascular.

Después de 48 h de tratamiento combinado, las colonias parentales DAP fueron completamente eliminadas de todos los tejidos estudiados, dejando solo colonias DAPr que sobrevivían en los tres tejidos diana.

Todas las variantes de DAPr aisladas de estos tejidos diana mantuvieron la DAPr en forma estable y de alto nivel en el momento del sacrificio, según lo determinado por Etest.

En conclusión, la adquisición del fenotipo DAPr afecta la virulencia de *S. mitis* / *S. oralis* en IE experimental en términos de una reducción en su capacidad de infectar *in vivo* todos los órganos objetivos, especialmente riñones y bazo. Sin embargo, las variantes DAPr fueron capaces de inducir IE, con su supervivencia amplificada aún en presencia de la terapia combinada DAP-GEN. Se necesitan más estudios para identificar otra combinación que sea efectiva con DAP y que posiblemente pueda prevenir el surgimiento o mejorar el tratamiento de la variante DAPr del grupo *S. mitis*.

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

## Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study.

Lamagni T, Guy R, Chand M, Henderson KL, Chalker V, Lewis J, Saliba V, Elliot AJ, Smith GE, Rushton S, Sheridan EA, Ramsay M, Johnson AP.

Lancet Infect Dis. 2017 Nov 27. pii: S1473-3099(17)30693-X. doi: 10.1016/S1473-3099 (17)30693-X. [Epub ahead of print]

Scarlet fever, a common cause of childhood death in the past, dramatically decreased both in incidence and severity since the last decades of the XIX century. A sudden rise was noted during 2014 in England, Wales and Northern Ireland.

Years	Cases /100.000	Age
2013	8.2	Median age: 4y [3 – 7]
2014	27.2	
2015	30.6	
2016	32.2	

Hospital admissions for scarlet fever increased by 97% between 2013 and 2016 and 52 patients underwent complications [peritonsillar abscess, pneumonia, mastoiditis, cellulitis, septic arthritis, sepsis] but no deaths were recorded. During 2014, 221 outbreaks occurred, while during 2015, 471, and during 2016, 620, mainly in schools and nurseries.

Three hundred and three isolates were analyzed and identified as *emm3* (43%), *emm12* (15%), *emm1* (11%), and *emm4* (9%), among the most common types.

A rise in invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* also was noted during the last years:

Years	Number of cases
2012-2013	1533
2013-2014	1227
2014-2015	1627
2015-2016	2049

An unexplained and ongoing resurgence of scarlet fever was described. No other European country has reported such a sudden rise. On the other hand, in Asia (Vietnam, South Korea, Hong Kong and China) was reported an escalation of scarlet fever similar at that of England between 2009 and 2015.

A possible explanation is a potential expansion of a single clonal lineage or genetic elements within *S. pyogenes*, to which there would be little or no population immunity.

## Resurgimiento de la escarlatina en Inglaterra, 2014-16: un estudio de vigilancia con base poblacional

La escarlatina, una causa común de mortalidad infantil en el pasado, disminuyó drásticamente tanto en incidencia como en severidad desde las últimas décadas del siglo XIX. Desde 2014 se observó un aumento repentino en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 3, N°4

Diciembre 2017

Años	Casos /100.000	Edad
2013	8,2	Mediana de la edad: 4a [3 – 7]
2014	27,2	
2015	30,6	
2016	32,2	

Los ingresos hospitalarios por escarlatina aumentaron en un 97% entre 2013 y 2016 y 52 pacientes sufrieron complicaciones [absceso periamigdalino, neumonía, mastoiditis, celulitis, artritis séptica, sepsis] pero no se registraron muertes. Durante 2014, ocurrieron 221 brotes, mientras que durante 2015, 471, y durante 2016, 620, principalmente en escuelas y guarderías.

Trescientos tres aislados fueron analizados e identificados como *emm3* (43%), *emm12* (15%), *emm1* (11%) y *emm4* (9%), entre los tipos más comunes.

También se observó un aumento en las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* durante los últimos años:

Años	Número de casos
2012-2013	1533
2013-2014	1227
2014-2015	1627
2015-2016	2049

Se describió un resurgimiento inexplicable y continuo de la escarlatina. Ningún otro país europeo ha informado un aumento tan repentino. Por otro lado, en Asia (Vietnam, Corea del Sur, Hong Kong y China) se informó una escalada de escarlatina similar a la de Inglaterra entre 2009 y 2015.

Una posible explicación es la expansión potencial de un solo linaje clonal o elementos genéticos dentro de *S. pyogenes*, contra los que habría poca o ninguna inmunidad poblacional.