

Zvýšený výskyt invazivních onemocnění vyvolaných *Streptococcus pyogenes* od prosince 2022 do srpna 2023 – výsledky emm typizace, MLST, testování citlivosti na antibiotika a celogenomové sekvenace

Increased incidence of invasive diseases caused by Streptococcus pyogenes from December 2022 to August 2023 – results of emm typing, MLST, antibiotic susceptibility testing and whole genome sequencing

Sandra Vohrnová, Renata Veselá, Jana Kozáková, Helena Žemličková, Vladislav Jakubů, Martin Musílek

Souhrn • Summary

Od prosince 2022 došlo dle dat Národní referenční laboratoře pro streptokokové nákazy (NRL/STR) k nárůstu počtu případů invazivního onemocnění vyvolaného *Streptococcus pyogenes* (iGAS). Trend pokračoval i v roce 2023, kdy bylo zaznamenáváno zvýšené množství případů především během jarních měsíců s poklesem výskytu v letních měsících. Zvýšený výskyt iGAS v tomto období byl hlášen i z jiných států Evropy a z USA.

Invazivní onemocnění vyvolaná *S. pyogenes* jsou povinně hlášena do Informačního systému infekčních nemocí (ISIN), není však zaveden surveillance program iGAS a posílání izolátů *S. pyogenes* do NRL/STR je založeno na dobrovolnosti a spolupráci NRL/STR a terénních laboratoří.

V NRL/STR byla u všech doručených izolátů *S. pyogenes* prováděna emm typizace, u vybraných izolátů byla testována citlivost k antibiotikům, dále byla provedena multilokusová sekvenační typizace a celogenomová sekvenace.

Since December 2022, there had been an increase in the number of cases of invasive disease caused by *Streptococcus pyogenes* (iGAS), according to data from the National Reference Laboratory for Streptococcal Infections (NRL/STR). The trend continued in 2023, with an increased number of cases primarily during the spring months with a decrease in incidence during the summer months. Increased incidence of iGAS during this period was also reported from other European countries and the USA.

Invasive diseases caused by *S. pyogenes* must be reported to the Infectious Disease Information System (ISIN), but there is no surveillance programme for iGAS and *S. pyogenes* isolates are thus sent to NRL/STR based on voluntary and collaborative efforts between NRL/STR and field laboratories.

At the NRL/STR, all *S. pyogenes* isolates received were emm typed, selected isolates were tested for antibiotic susceptibility, and multilocus sequence typing and whole genome sequencing were performed.

Zprávy CEM (SZÚ Praha). 2023; 31(10): 377–382

Klíčová slova: *Streptococcus pyogenes*, GAS, emm typizace, MLST, testování citlivosti na antibiotika, celogenomová sekvenace

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, GAS, emm typing, MLST, antibiotic susceptibility testing, whole genome sequencing

ÚVOD

Streptococcus pyogenes (Streptokok skupiny A, Group A Strep, GAS) je bakterie sídlící v horních cestách dýchacích asi u 10 % zdravé populace [1]. Zároveň je to nejčastější původce akutních bakteriálních tonzilitid, způsobuje spálovou angínu, spálu, hnisavé infekce faryngu, akutní otitidy.

S. pyogenes vyvolává často infekce kůže a měkkých tkání, jako je impetigo, erysipel, flegmóna, abscesy. Poměrně vzácně je *S. pyogenes* původcem systémových invazivních infekčních onemocnění. Klinický průběh invazivního onemocnění se může například vyvíjet po drobném i nepenetrujícím poranění kůže od nekrotizující fasciitidy, gangrény po septický stav a může nastat streptokokový syndrom toxického šoku (Streptococcal Toxic Shock Syndrome, STSS). Dalším možným průběhem je hnisavá akutní otitida s přechodem zánětu per continuitatem do prostoru processus mastoideus a dále na pleny mozkové s rozvojem bakteriální meningitidy. V letošním roce se vyskytly případy onemocnění varicellou, kdy došlo k infekci puchýřků bakterií *S. pyogenes* a k rozvoji flegmóny a septického stavu. Systémové infekční onemocnění vyvolané *S. pyogenes*

může mít různou dynamiku a může probíhat i fulminantně se zjištěním příčinného agens až při pitvě. Dle literatury je mortalita při diagnóze STSS 30 % až 70 % s vyšší pravděpodobností úmrtí u pacientů vyššího věku [2].

Při úvaze o původci onemocnění je třeba podrobná anamnéza a celkové vyšetření pacienta včetně prohlédnutí kůže a hledání oděrek a jiných defektů, které by mohly sloužit jako vstupní brána infekce do podkoží a potažmo i do krevního oběhu. Potvrzení původce lokálního onemocnění se provádí stěrem z postižené lokality – z infikovaných puchýřků, defektu, abscesu, okraje ložiska impetiga. Při pátrání po původci septického stavu či jiného klinického stavu se systémovými projevy infekčního onemocnění je nejvhodnější odběr hemokultury, případně při podezření na meningitidu odběr likvoru.

Po onemocnění vyvolaném *S. pyogenes* může v krátkém časovém odstupu asi 2 až 4 týdnů dojít k rozvoji akutní revmatické horečky a poststreptokokové glomerulonefritidy. Kmeny *S. pyogenes* schopné vyvolat tyto klinické jednotky byly v minulosti hojně se vyskytující, ale v posledních desetiletích je v Evropě téměř nezaznamenáváme, situace je však komplikována tím, že neprobíhá jejich systematická monitorace. V jiných částech světa, jako je například Austrálie či Nový Zéland, se poststreptokokové následky vyskytují s vyšší četností [3].

Invazivní onemocnění vyvolaná *S. pyogenes* (iGAS) jsou povinně hlášena do Informačního systému infekčních nemocí (ISIN), není však zaveden surveillance program iGAS a posílání izolátů *S. pyogenes* do Národní referenční laboratoře pro streptokokové nákazy (NRL/STR) je založeno na dobrovolnosti zasilání izolátů a spolupráci NRL/STR a terénních laboratoří.

Invazivním onemocněním je v tomto textu myšleno onemocnění, kdy je *S. pyogenes* prokázán v krvi či likvoru či jiném primárně sterilním materiálu.

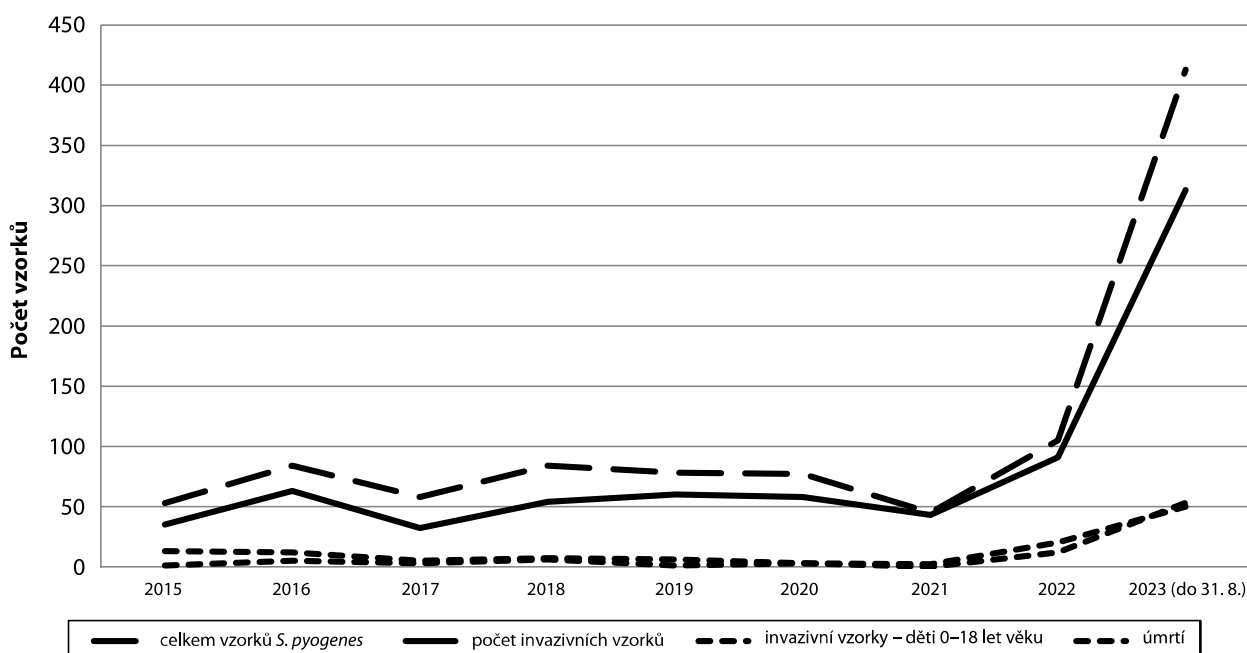
Aktuální situace – data NRL pro streptokokové nákazy

Od prosince 2022 došlo v České republice dle dat NRL/STR k nárůstu počtu případů iGAS. Při porovnání s předchozími roky bylo koncem roku 2022 a během roku 2023 doručeno do NRL/STR násobně vyšší množství izolátů *S. pyogenes*. V letech 2015 až 2021 bylo do NRL/STR průměrně doručeno 49 iGAS za rok, v roce 2022 bylo doručeno 91 iGAS a do konce srpna 2023 bylo zasláno do NRL/STR 313 vzorků iGAS – viz **tabulka 1, graf 1**. Nejvyšší výskyt iGAS byl v letošním roce dle dat NRL/STR zaznamenán během jarních měsíců s poklesem výskytu v letních měsících. Maximální počet izolátů byl doručen do NRL/STR v dubnu – celkem 60 iGAS – viz **tabulka 2, graf 2**. Zvýšený výskyt iGAS v tomto období byl hlášen i z jiných států Evropy a z USA [4,5,6].

Za období prosinec 2022 až srpen 2023 bylo do NRL/STR doručeno celkem 442 izolátů *S. pyogenes*, z toho 337 bylo izolováno z primárně sterilní lokalizace a jsou zařazeny jako invazivní. Z 337 případů iGAS bylo 56 % od pacientů mužského pohlaví a 44 % od pacientek ženského pohlaví. Průměrný věk pacientů s iGAS byl v daném období 52 let a celkem 60 vzorků iGAS bylo izolováno od dětí do 18 let věku.

V období prosince 2022 až srpna 2023 bylo v NRL/STR zaznamenáno 58 úmrtí pacientů s prokázaným onemocněním vyvolaným *S. pyogenes*, 33 pacientů bylo mužského pohlaví a 25 pacientek ženského pohlaví. V daném období bylo ve spojení s onemocněním vyvolaným *S. pyogenes* zaznamenáno 7 úmrtí u dětí do 18 let věku.

Graf 1: Izoláty *S. pyogenes* – celkem, invazivní, invazivní u dětí 0–18 let věku, počty úmrtí; absolutní počty, 2015–srpen 2023, data NRL/STR



Tabulka 1: Izoláty *S. pyogenes*, 2015–srpen 2023, data NRL/STR

Rok	celkem vzorků <i>S. pyogenes</i>	počet invazivních vzorků	invazivní – děti do 5 let věku	invazivní – děti 5–18 let věku	úmrtí celkem
2015	53	35	1	0	13
2016	84	63	4	1	12
2017	58	32	1	2	5
2018	84	55	2	4	7
2019	78	60	0	1	6
2020	77	58	1	2	3
2021	45	43	0	0	2
2022	105	91	4	8	20
2023 (do 31. 8.)	413	313	20	33	50

invazivní vzorek – izolát z primárně sterilní lokalizace

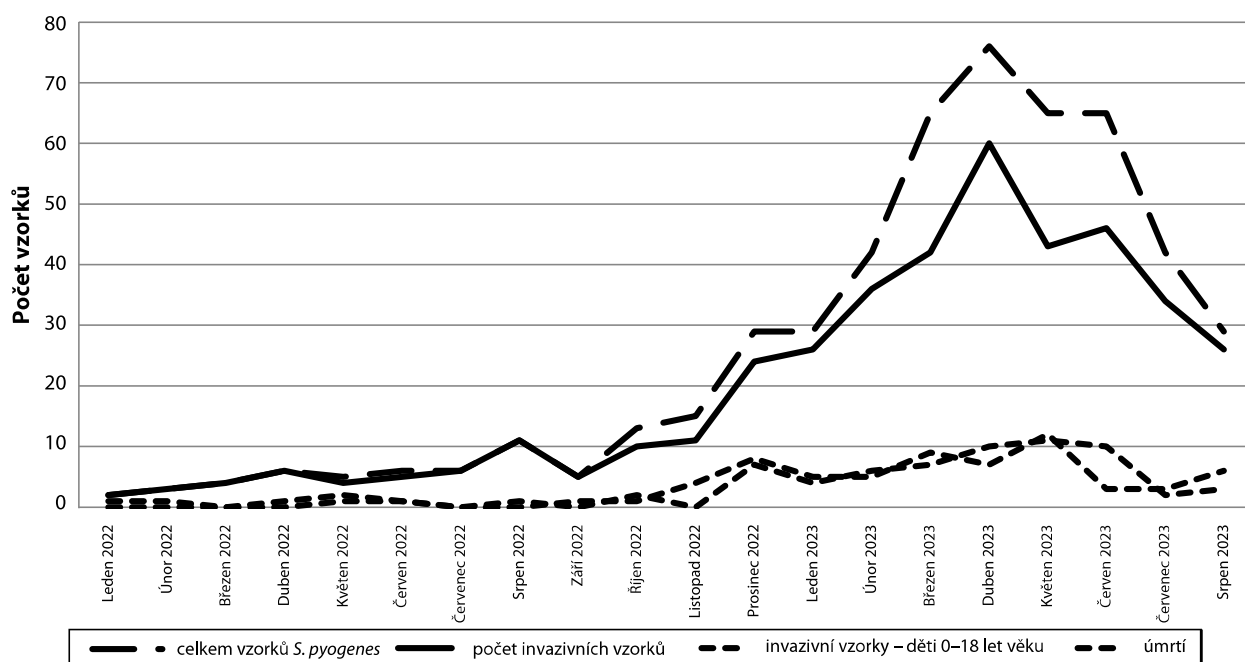
Tabulka 2: Izoláty *S. pyogenes*, leden 2023–srpen 2023, data NRL/STR

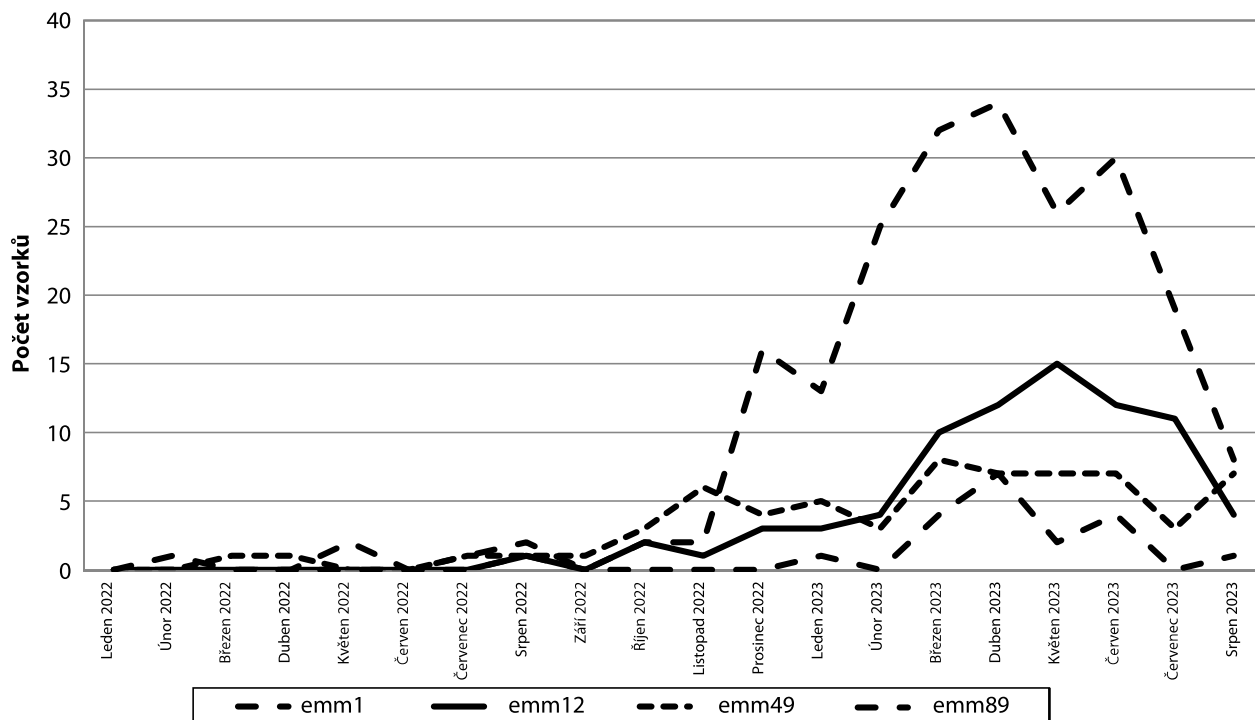
Měsíc	celkem vzorků <i>S. pyogenes</i>	počet invazivních vzorků	invazivní – děti do 5 let věku	invazivní – děti 5–18 let věku	celkem emm1	celkem emm12	celkem emm49	celkem emm89	úmrtí celkem
leden 2023	29	26	2	2	13	3	5	1	5
únor 2023	42	36	1	5	25	4	3	0	5
březen 2023	65	42	2	5	32	10	8	4	9
duben 2023	76	60	5	5	34	12	7	7	7
květen 2023	65	43	4	7	26	15	7	2	12
červen 2023	65	46	5	5	30	12	7	4	3
červenec 2023	42	34	0	2	19	11	3	0	3
srpen 2023	29	26	1	2	8	4	7	1	6

invazivní vzorek – izolát z primárně sterilní lokalizace

Je nutné vzít v potaz, že uvedené údaje jsou založeny na počtech izolátů zaslaných do NRL/STR a ne všechny terénní laboratoře zasílají vzorky k vyšetření do

NRL/STR. Stejně tak je nutné myslet na to, že uvedené údaje o úmrtí vychází z doprovodných žádanek k vyšetření vzorku a nejsou zpětně ověřovány s ISIN, jako

Graf 2: Izoláty *S. pyogenes* – celkem, invazivní, invazivní u dětí 0–18 let věku, počty úmrtí; absolutní počty, leden 2022–srpen 2023, data NRL/STR

Graf 3: Výskyt *S. pyogenes* emm1, emm12, emm49 a emm89; absolutní počty, leden 2022–srpen 2023, data NRL/STR

je to v případě nemocí se zavedenou surveillance dle zákona.

Typizace *emm* genu

U všech doručených izolátů *S. pyogenes* byla v NRL/STR provedena typizace *emm* genu. Gen *emm* kóduje M protein, který se nachází na povrchu bakterie. M protein je hlavním faktorem virulence *S. pyogenes*, který brání fagocytóze a znesnadňuje opsonizaci. Typizace *emm* genu informuje i o příbuznosti vyskytujících se kmenů.

Typizací *emm* genu bylo zjištěno, že od prosince 2022 do srpna 2023 převládal typ emm1, který se vyskytl u 46 % všech doručených izolátů *S. pyogenes*. Typ emm1 byl nejvíce zastoupen v únoru, kdy byl zjištěn u 60 % všech doručených vzorků. Druhý nejčastěji se vyskytující emm typ byl emm12, který byl zjištěn u 16 % všech izolátů a nejvíce zastoupen byl v červenci 2023, kdy představoval celkem 26 % všech doručených izolátů. Třetí nejčastěji se vyskytující typ byl emm49 – 13 % všech doručených izolátů v daném období, ve sledovaném období byl nejvíce zastoupen v srpnu 2023, kdy představoval 24 % všech vyšetřených izolátů. Naopak oproti předchozím rokům došlo k poklesu emm60 – viz graf 3 a 4.

Typ emm1 je celosvětově nejčastěji se vyskytující emm typ u invazivních infekčních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* [7].

Multilokusová sekvenční typizace

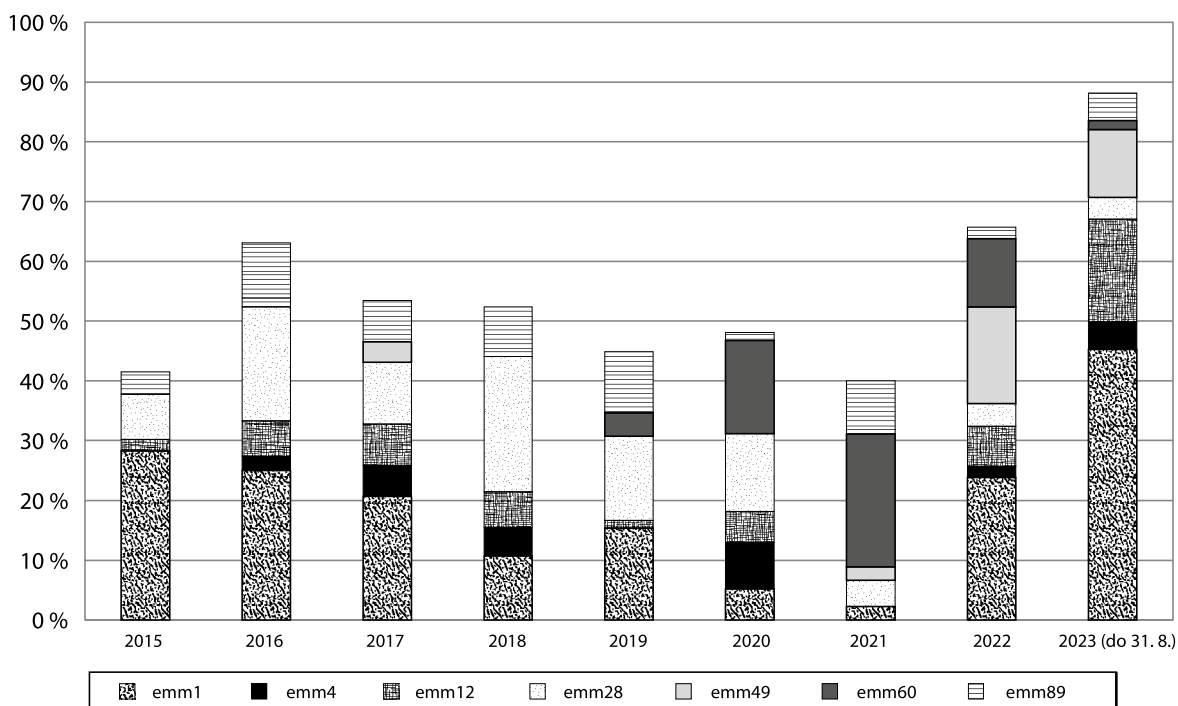
Multilokusová sekvenční typizace (MLST) bylo podrobno celkem 35 izolátů iGAS, u všech se podařilo určit sekvenční typ (ST). K vyhodnocování nukleotidových sekvencí

7 alel MLST profilu *S. pyogenes* byla použita PubMLST databáze [8]. Bylo vybráno 26 izolátů iGAS typu emm1, u všech byl určen ST28, což je nejčastější ST u typu emm1. Dále byly vybrány 4 izoláty iGAS typu emm12, u nichž byl ve 3 případech určen ST36, což je nejčastější ST u izolátů typu emm12. V 1 případě byl určen ST28, což je dle PubMLST databáze pro kmeny typu emm12 neočekávaný výsledek a testování bude opakováno. Také byly testovány 4 iGAS emm49, z nich 3 izoláty určeny jako ST190, tento ST se u kmenů typu emm49 běžně vyskytuje. V 1 případě byl izolát určen jako ST28, což je pro kmen typu emm49 neočekávaný výsledek a testování bude opakováno. Vybrán byl i 1 izolát typu emm27 a byl u něj určen ST308, což je očekávaný výsledek.

Testování citlivosti na antibiotika

U vybraných izolátů *S. pyogenes* z invazivních infekcí bylo provedeno ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro antibiotika testování citlivosti na antibiotika. Vybrány byly kmeny s ohledem na věk pacienta a uvedenou diagnózu. Celkem bylo vyšetřeno 16 vzorků od 8 pacientek a 5 pacientů, od dvou pacientů bylo vyšetřeno více izolátů *S. pyogenes* z různých materiálů. V testovaném souboru byly zastoupeny typy 7x emm1, 4x emm12, 1x emm49 a 1x emm60.

Pomocí bujonové mikrometody dle metodiky EUCAST [9] byla stanovena minimální inhibiční koncentrace (MIC) penicilinu, klindamycinu, levofloxacinu, ko-trimoxazolu, rifampicinu a linezolidu. Rezistentní byl jeden kmen k erytromycinu (MIC >4 mg/l), tři kmeny byly rezistentní k tetracyklinu (MIC >4 mg/l). Na ostatní antibiotika byly všechny

Graf 4: Nejčastější emm typy *S. pyogenes*; procentuální zastoupení, 2015–srpen 2023, data NRL/STR

kmeny citlivé. Izolát rezistentní k erytromycinu byl zároveň rezistentní i k tetracyklinu a spadl do typu emm49. Zbylé 2 kmeny rezistentní k tetracyklinu patřily k typu emm60 a byly izolovány z různých materiálů od jednoho pacienta.

Celogenomová sekvenace

V NRL/STR bylo zatím vyšetřeno pomocí celogenomové sekvenace (WGS) 58 izolátů *S. pyogenes* různých emm typů z invazivních infekčních onemocnění z období prosince 2022 až května 2023. Sekvenční data byla vyhodnocována pomocí PubMLST databáze a nástrojů platformy Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC, <https://www.bv-brc.org/>) [8, 10]. U sekvenovaných izolátů byl určen ST, ribozomální ST (rST), geny superantigenů a dalších virulentních faktorů, geny nesoucí rezistenci k antibiotikům a byla provedena fylogenetická analýza. Do fylogenetické analýzy byly navíc zahrnuty iGAS typu emm1 izolované v UK v roce 2014 charakterizované jako sub-linie M1_{UK} a kmeny charakterizující sub-linii M1_{DK}, k jejichž rozšíření došlo v Dánsku [11]. Na základě dat celogenomové sekvenace bylo zjištěno, že mezi invazivními kmeny *S. pyogenes* typu emm1 dominuje sub-linie M1_{UK} (32 ze sekvenovaných 41 kmenů invazivních *S. pyogenes*, 83 %), převládá výskyt genů superantigenů *speA*, *speG*, *speJ* a *smeZ*.

DISKUZE

V období od prosince 2022 pozorujeme v České republice zvýšený výskyt jak neinvazivních tak i invazivních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes*. Tento trend je patrný

i v jiných státech Evropy a v USA [4,5,6]. V České republice mezi izoláty iGAS dominuje typ emm1 a převažuje emm1 izolátů z invazivních infekčních onemocnění patří ke globálně rozšířené sub-linii M1_{UK} s nejčastěji se vyskytujícím profilem genů superantigenů *speA*, *speG*, *speJ*, *smeZ*.

Nárůst onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* nastal po období, kdy byla zrušena protiepidemická opatření zabraňující šíření covid-19. Při zavedených protiepidemických opatřeních v předchozích letech docházelo jen v omezené míře k mezilidskému přenosu jak respiračních virů, tak i bakterií sídlících v dýchacích cestách člověka. Imunita tedy nebyla dostatečně „trénovaná“ pravidelným kontaktem s různými viry a bakteriemi a vznikl tzv. „imunitní dluh“ [12]. Nyní při rozvolnění a zrušení protiepidemických opatření nastává tzv. rebound efekt neboli efekt zpětného rázu, který může být tím větší, čím déle trvala protiepidemická opatření a čím nižší je tzv. kolektivní imunita [12].

Opatřením proti dalšímu nárůstu případů je zabránit kolonizaci pravidelnou hygienou rukou a předmětů osobní potřeby, předměty osobní potřeby se nedoporučuje sdílet mezi více jedinci. Při rozvoji onemocnění je nutná včasná antibiotická terapie a izolace nakaženého jedince v domácí izolaci či hospitalizace dle klinického stavu. Na národní úrovni pak můžeme uvažovat v rámci prevence o zkvalitnění surveillance, sledování výskytu a podpoře hlášení případů.

V textu prezentovaná data NRL/STR je třeba nahlížet v kontextu neexistující surveillance invazivních infekcí vyvolaných *S. pyogenes* v České republice. NRL/STR oslovila v lednu roku 2023 terénní laboratoře zabývající se bakteriologickou diagnostikou, aby zasílaly izoláty *S. pyogenes*

z invazivních onemocnění k dalšímu monitorování situace. To opět zkrsluje srovnání s předchozími roky, kdy takováto výzva k zaslání izolátů *S. pyogenes* proběhla naposledy v roce 2020 u příležitosti zavádění testování přítomnosti genů superantigenů *S. pyogenes* v NRL/STR [13].

V případě, že by byla v České republice zaváděna surveillance iGAS, je třeba jasně definovat diagnózy, které by byly monitorovány, a vztít do úvahy situace, kdy je u pacienta s invazivním onemocněním *S. pyogenes* prokázán pouze z nesterilní lokalizace, jako je stěr z defektu či z nosu a není k dispozici průkaz z hemokultury či jiné primárně sterilní lokalizace. V takovém případě je otázné, zda lze tvrdit, že *S. pyogenes* je původcem septického stavu. Jak již bylo zmíněno, v tomto textu byl iGAS definován jako onemocnění s průkazem *S. pyogenes* z primárně sterilní lokalizace, jako je to zavedeno například v surveillance programu invazivních pneumokokových onemocnění.

Pokud bychom se podívali do zahraničí, například v USA je zavedena Active Bacterial Core Surveillance iGAS – tedy sentinelová surveillance, kdy je v konkrétních lokalitách sledován výskyt *S. pyogenes*, který vyvolal invazivní onemocnění. Definicí případu je invazivní onemocnění s průkazem *S. pyogenes* z primárně sterilní lokalizace, a to buď kultivačně nebo molekulárně-geneticky, při diagnózách nekrotizující fasciitida a streptokokový syndrom toxického šoku je případ definován jako průkaz *S. pyogenes* z kožní rány, individuálně se hodnotí případy, kdy byl *S. pyogenes* vykultivován z pitevního materiálu [14].

V recentně vydané publikaci o standardizaci surveillance iGAS je navržen systém potvrzeného a pravděpodobného případu. Potvrzený případ je definován průkazem *S. pyogenes* z primárně sterilní lokalizace. Pravděpodobný případ by byl případ, kdy je *S. pyogenes* zjištěn z nesterilní lokalizace, ale klinická manifestace odpovídá onemocnění vyvolanému *S. pyogenes* [15].

Vzhledem k aktuální situaci výskytu iGAS bychom v České republice měli zvážit zavedení programu surveillance invazivních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* a s tím upravit i stávající legislativu. Podmínky surveillance programu by byly k diskusi v rámci odborné veřejnosti.

LITERATURA

- [1] Goering R, Dockrell HM, Zuckerman M, *et al.* Mims' Medical Microbiology and Immunology 6th Edition - January 31, 2018. Paperback ISBN: 9780702071560 9 7 8 - 0 - 7 0 2 0 - 7 1 5 6 - 0 Paperback ISBN: 9780702071546 9 7 8 - 0 - 7 0 2 0 - 7 1 5 4 - 6 eBook ISBN: 9780702072024
- [2] Nelson GE, Pondo T, Toews KA, *et al.* Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): 478-86. doi: 10.1093/cid/ciw248. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27105747; PMID: PMC5776658
- [3] Sims Sanyahumbi A, Colquhoun S, Wyber R, *et al.* Global Disease Burden of Group A Streptococcus. 2016. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes:*

- Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333415/>
- [4] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-19-25-march-week-12>
 - [5] Barnes M, Youngkin E, Zipprich J, *et al.* Notes from the Field: Increase in Pediatric Invasive Group A Streptococcus Infections — Colorado and Minnesota, October–December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72: 265–267. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7210a4>
 - [6] Jain N, Lansiaux E, Reinis A. Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide. *New Microbes New Infect.* 2022; 51: 101071. doi: 10.1016/j.nmni.2022.101071. PMID: 36593885; PMID: PMC9803947
 - [7] Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, *et al.* Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology.* 2009; 47(4): 1155-1165. doi: 10.1128/JCM.02155-08. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19158266; PMID: PMC2668334
 - [8] <https://pubmlst.org/organisms/streptococcus-pyogenes>
 - [9] EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, valid from 2023-01-01 [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 - [10] Olson RD, Assaf R, Brettin T, *et al.* Introducing the Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC): a resource combining PATRIC, IRD and ViPR. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D678-D689. doi: 10.1093/nar/gkac1003. PMID: 36350631; PMID: PMC9825582
 - [11] Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, *et al.* Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill.* 2023; 28(26): 2300291. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023. 28. 26.2300291. PMID: 37382884; PMID: PMC10311951
 - [12] Cohen R, Ashman M, Taha MK, *et al.* Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021; 51(5): 418-423. doi: 10.1016/j.idnow.2021. 05. 004. Epub 2021 May 12. PMID: 33991720; PMID: PMC8114587
 - [13] Vlach J, Vohrnová S, Kozáková J. Detekce superantigenů u izolátů *Streptococcus pyogenes* pomocí polymerázové řetězové reakce v reálném čase v NRL pro streptokokové nákazy. *Zprávy CEM (SZÚ Praha).* 2021; 30(6): 188-192. ISSN 1804-8668
 - [14] <https://www.cdc.gov/abcs/index.html>
 - [15] Miller KM, Lamagni T, Cherian T, *et al.* Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(Suppl 1):S31-S40. doi: 10.1093/ofid/ofac281. PMID: 36128405; PMID: PMC9474937

Sandra Vohrnová, Renata Veselá,
Jana Kozáková, Martin Musílek
NRL pro streptokokové nákazy CEM SZÚ
Helena Žemličková, Vladislav Jakubů
NRL pro antibiotika CEM SZÚ