

## Invazivní onemocnění vyvolaná *Streptococcus pyogenes* v České republice v roce 2023

*Invasive diseases caused by Streptococcus pyogenes in the Czech Republic in 2023*

Sandra Vohrnová, Jana Kozáková, Renáta Veselá

### Souhrn • Summary

V druhé polovině roku 2022 začalo docházet k častějšímu výskytu infekčních onemocnění vyvolaných bakterií *Streptococcus pyogenes* v České republice a zvýšený výskyt těchto onemocnění pokračoval i v roce 2023. Častěji se vyskytovala jak onemocnění neinvazivní, tak invazivní. Vzhledem k této skutečnosti byla zpracována data o případech invazivních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* (iGAS) za rok 2023 z databáze Informačního systému infekčních nemocí (ISIN) a z databáze Národní referenční laboratoře pro streptokokové nákazy (NRL/STR). Z uvedených datových zdrojů byly vybrány případy, kdy byl *S. pyogenes* prokázán z primárně sterilního materiálu, a byly vyloučeny duplicitní záznamy.

Za rok 2023 bylo zaznamenáno 451 případů iGAS, celková incidence byla na hodnotě 4,14 případů/100 000 obyvatel. Věkově specifická nemocnost byla nejvyšší ve věkové skupině 80 let a více – 10,16/100 000 obyvatel. V dětském věku byla nejvyšší věkově specifická nemocnost u dětí ve věku 0 až 11 měsíců – 5,46/100 000 obyvatel. Celkem bylo v roce 2023 zaznamenáno 80 úmrtí pacientů s průkazem *S. pyogenes* v primárně sterilním materiálu. U 429 izolátů byla v NRL/STR provedena typizace genu *emm*, nejčastěji byl určen typ *emm1* (38 %), dále *emm12* (13 %) a *emm49* (13 %).

V České republice není zaveden program surveillance iGAS, hlášení do ISIN je povinné, zasílání izolátů do NRL/STR bylo do roku 2023 dobrovolné.

Od 1.1.2024 je nově ve vyhlášce č. 389/2023 Sb. uvedena povinnost hlášení invazivních streptokokových onemocnění a zasílání izolátů *Streptococcus* spp. z invazivních materiálů do NRL/STR.

In the second half of 2022, the Czech Republic saw a rise in infectious diseases caused by *Streptococcus pyogenes*, with the increased incidence persisting into 2023. Both non-invasive and invasive diseases became more frequent. Given this situation, data on cases of invasive diseases caused by *S. pyogenes* (iGAS) for the year 2023 from the Infectious Disease Information System (ISIN) database and the National Reference Laboratory for Streptococcal Infections (NRL/STR) database were analyzed. Cases where *S. pyogenes* was detected in normally sterile site were selected and duplicate records were excluded.

In 2023, 451 iGAS cases were recorded, with an overall incidence rate of 4.14 /100,000 population. The highest age-specific incidence rate was observed in the age group of 80+ years with 10.16 /100,000 population. Among children, the highest age-specific incidence rate was in the age group 0 to 11 months with 5.46 /100,000 population. A total of 80 deaths were recorded in 2023 in patients with *S. pyogenes* confirmed from normally sterile site. The *emm* gene was typed in 429 isolates at the NRL/STR, with *emm1* (38%) being the most common type, followed by *emm12* (13%) and *emm49* (13%).

In the Czech Republic, there is no iGAS surveillance programme, reporting to ISIN is mandatory, sending isolates to NRL/STR was voluntary until 2023.

Since 1 January 2024, Decree No. 389/2023 Coll. has introduced the obligation to report invasive streptococcal diseases and to send *Streptococcus* spp. isolates from normally sterile sites to the NRL/STR.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2024; 33(7): 228–234

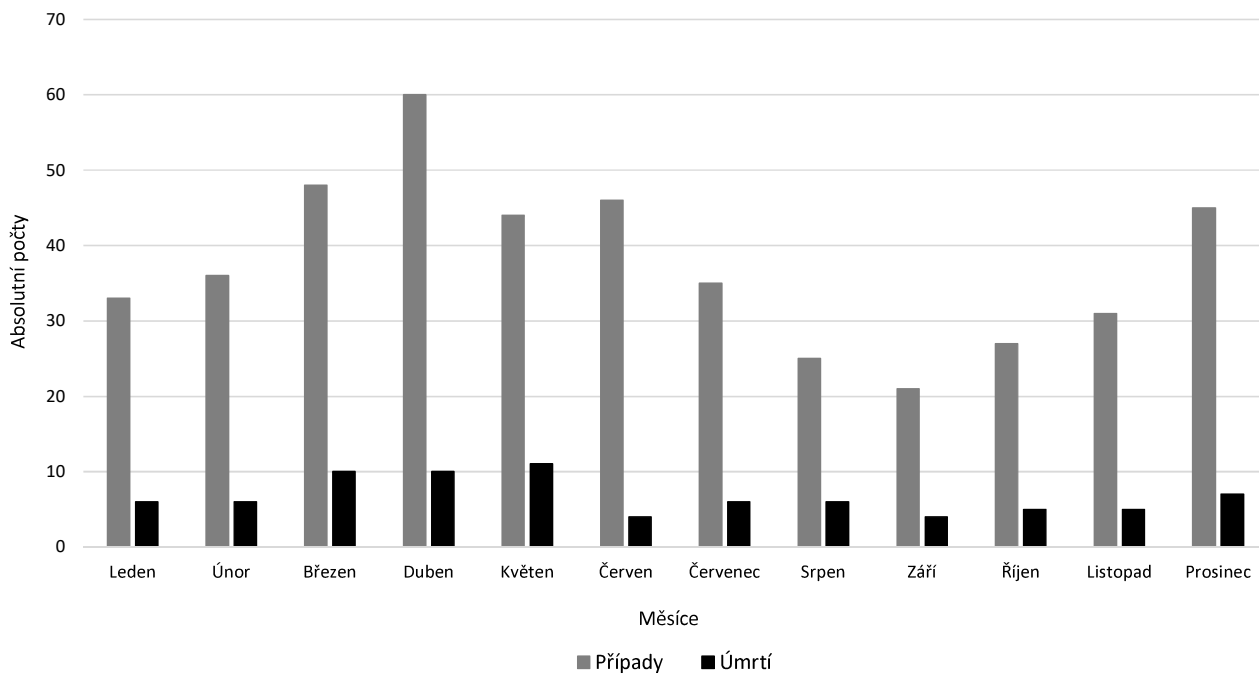
**Klíčová slova:** *Streptococcus pyogenes*, invazivní onemocnění vyvolané *S. pyogenes*, iGAS, *emm* typizace

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes*, invasive diseases caused by *S. pyogenes*, iGAS, *emm* typing

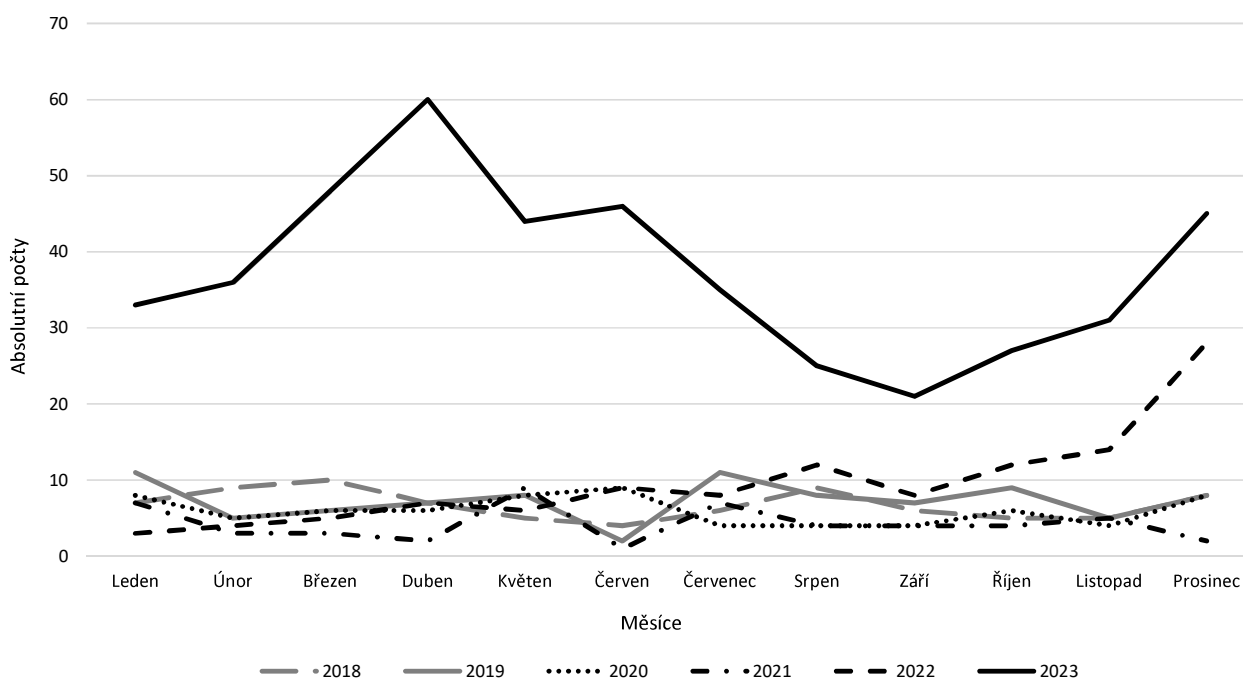
### ÚVOD

*Streptococcus pyogenes* (Streptokok skupiny A, Group A Strep, GAS) je grampozitivní bakterie, která vyvolává celou řadu infekčních onemocnění od běžných onemocnění respiračního traktu či kůže, po závažné až fulminantně probíhající sepse se streptokokovým syndromem toxického šoku. Vážnost onemocnění vyvolaného *S. pyogenes*

Graf 1: Počet případů iGAS a počet úmrtí s průkazem *S. pyogenes* z primárně sterilního materiálu, Česká republika, 2023



Graf 2: Počet případů iGAS v průběhu roku, Česká republika, 2018-2023



Tabulka 1: iGAS – počet případů, nemocnost, počet úmrtí, smrtnost, Česká republika, 2018-2023

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Celkový počet případů</b>	81	87	72	51	116	451
<b>nemocnost na 100 000</b>	0,76	0,81	0,67	0,48	1,07	4,14
<b>celkový počet úmrtí</b>	10	11	7	6	26	80
<b>smrtnost</b>	12 %	13 %	10 %	12 %	22 %	18 %

je ovlivněna kombinací řady faktorů, např. mírou a četností expozice hostitele bakterií *S. pyogenes*, specifickou virulencí kmene, celkovým zdravotním stavem a stavem imunity hostitele. Predisponujícími faktory pro rozvoj invazivního onemocnění vyvolaného *S. pyogenes* (iGAS) ze strany pacienta jsou nízký či vysoký věk, mužské pohlaví, faktory ovlivňující fungování imunitního systému jako jsou chronické srdeční choroby, diabetes, malignity, kouření, injekční užívání drog, užívání steroidů, užívání nesteroidních antiflogistik, těhotenství a období porodu, dále koinfekce s HIV a u dětí předcházející onemocnění varicellou [1].

Incidence invazivních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* je uváděna v zahraničních publikacích v rozvinutých zemích mezi 3 a 10 případy na 100 000 obyvatel [1,2]. Vyšší incidence iGAS je v rozvojových zemích a mezi původními obyvateli USA, Kanady a Austrálie [1,3]. Je nutné vzít v potaz, že definice iGAS se liší mezi jednotlivými studii a i mezi státy napříč Evropou a jinde ve světě.

V národních surveillancích programech i ve studiích jsou používány nejčastěji přístupy k definici iGAS:

- 1) na základě stanovení potvrzeného a pravděpodobného případu z pohledu materiálu, odkud byl *S. pyogenes* prokázán a dále s ohledem na klinickou diagnózu – po-

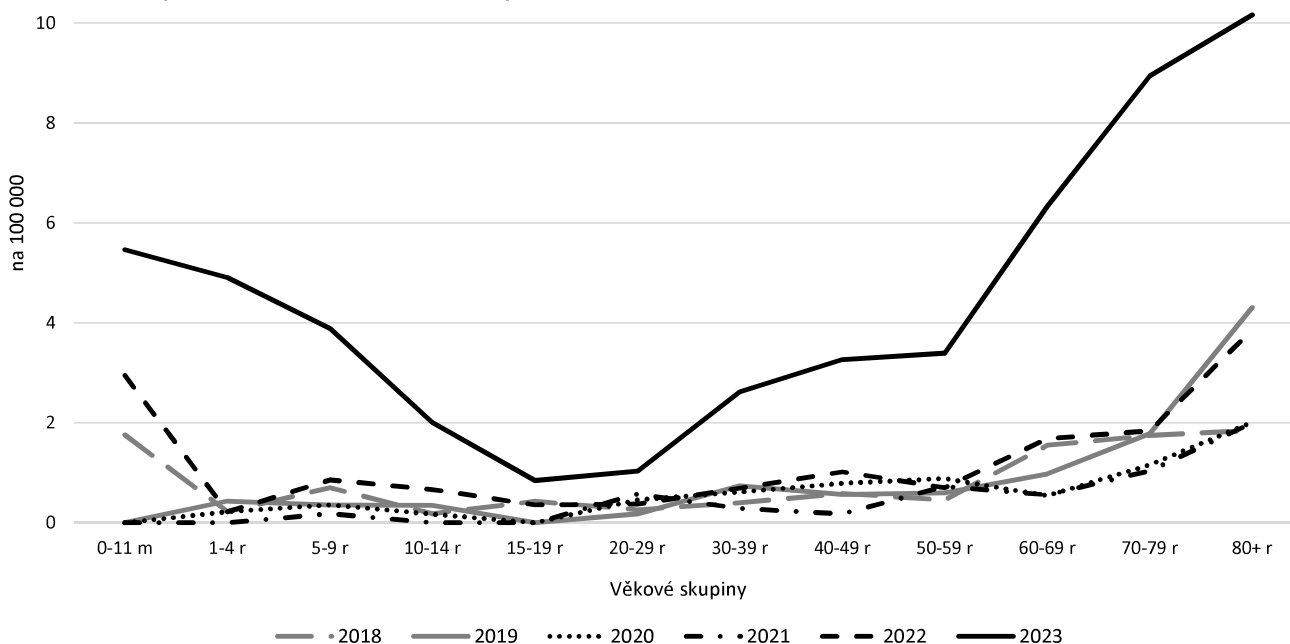
Tabulka 2: Počet případů iGAS dle věkových skupin, věkově specifická nemocnost, počet úmrtí a smrtnost, Česká republika, 2023

Věk	počet případů	nemocnost na 100 000	počet úmrtí	smrtnost
0–11 m	5	5,46	2	40 %
1–4 r	22	4,91	2	9 %
5–9 r	23	3,89	2	9 %
10–14 r	12	2,01	0	0 %
15–19 r	5	0,84	0	0 %
20–29 r	11	1,04	1	9 %
30–39 r	38	2,62	5	13 %
40–49 r	57	3,26	7	12 %
50–59 r	50	3,39	13	26 %
60–69 r	79	6,33	21	27 %
70–79 r	99	8,94	15	15 %
80+ r	50	10,16	12	24 %
<b>celkem</b>	<b>451</b>	<b>4,14</b>	<b>80</b>	<b>18 %</b>

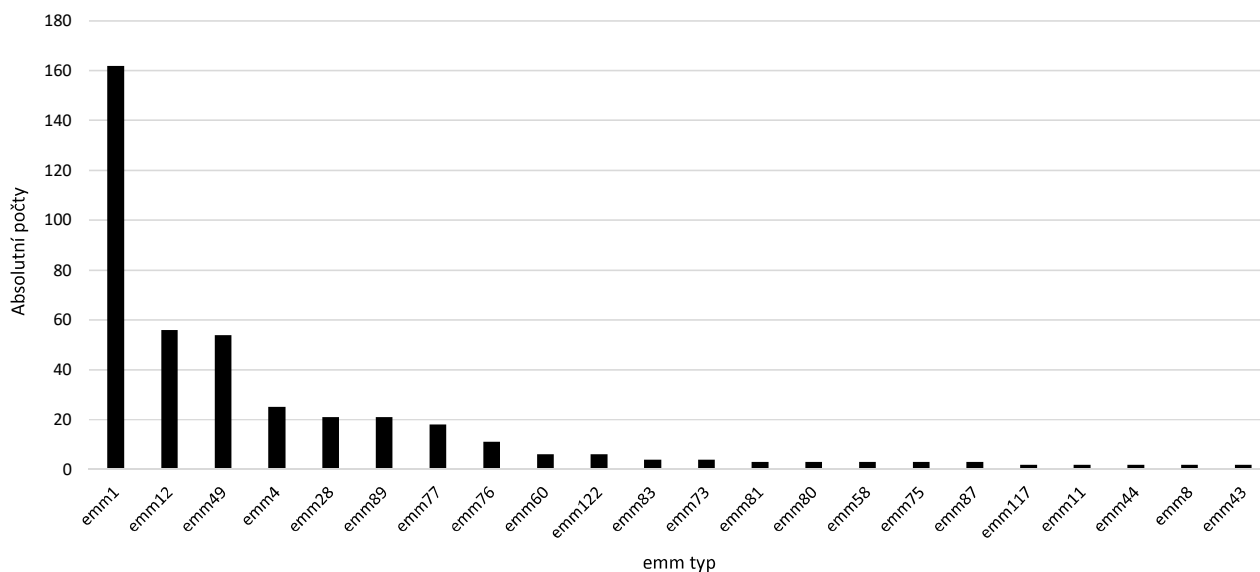
tvrzený případ je definován jako *S. pyogenes* prokázány z primárně sterilní lokalizace, pravděpodobný případ je definován buď jako diagnóza nekrotizující fasciitidy či streptokokové syndromu toxického šoku a průkaz *S. pyogenes* z nesterilní rány [2,4,5], nebo pravděpodobný případ, kdy je *S. pyogenes* kultivován z nesterilní lokalizace u diagnózy invazivního infekčního onemocnění při absenci jiné prokázané kauzální příčiny [6,7,8]

- 2) na základě materiálu, ve kterém byl *S. pyogenes* prokázán – vybírají se případy, kdy byl *S. pyogenes* prokázán z primárně sterilní lokalizace [9,10]
- 3) na základě jiné definice dle zaměření studie, např. pouze bakteriémie *S. pyogenes* [11, 12]

Graf 3: Věkově specifická nemocnost iGAS, Česká republika, 2018-2023



Graf 4: Nejčastější emm typy vyvolávající iGAS, absolutní počty případů, Česká republika, 2023



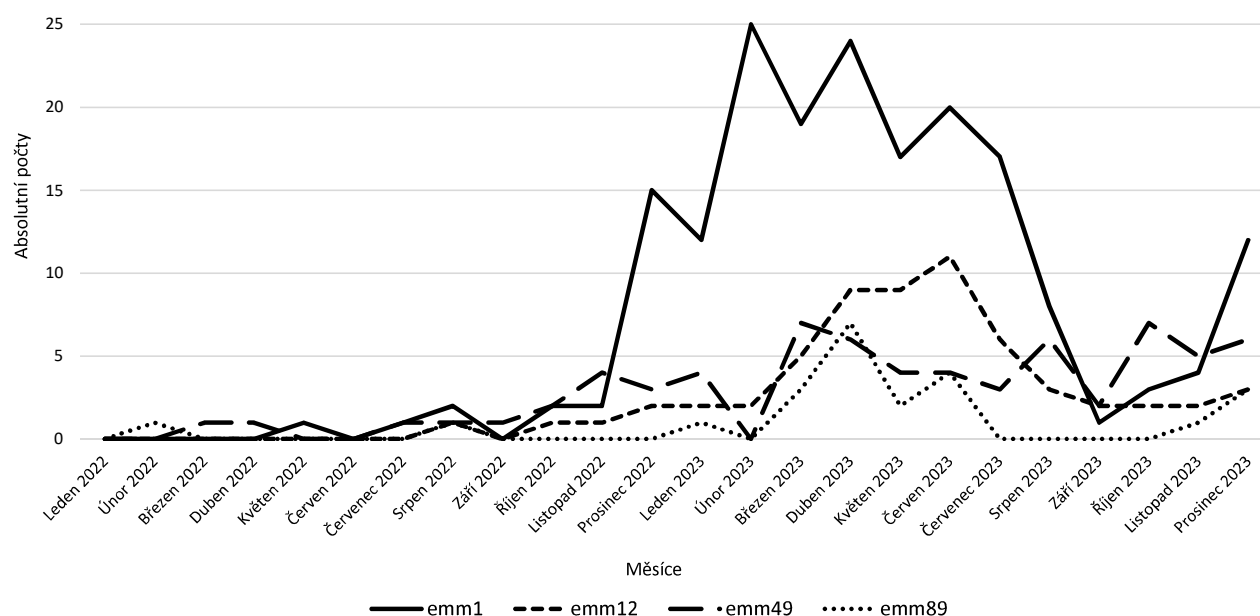
Právě situace, kdy je pacient v závažném klinickém stavu s typicky probíhajícím onemocněním vyvolaným *S. pyogenes* a zároveň se ani opakovaným testováním hemokultur či jiných materiálů z primárně sterilní lokalizace nedaří vykultivovat původce onemocnění, komplikuje stanovení jasně definice případu iGAS.

V České republice není zaveden surveillance program sledující výskyt iGAS. Případy onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* jsou zaznamenány do Informačního systému infekčních nemocí (ISIN), jsou tam ukládány případy jak invazivních, tak neinvazivních infekční onemocnění. Izo-

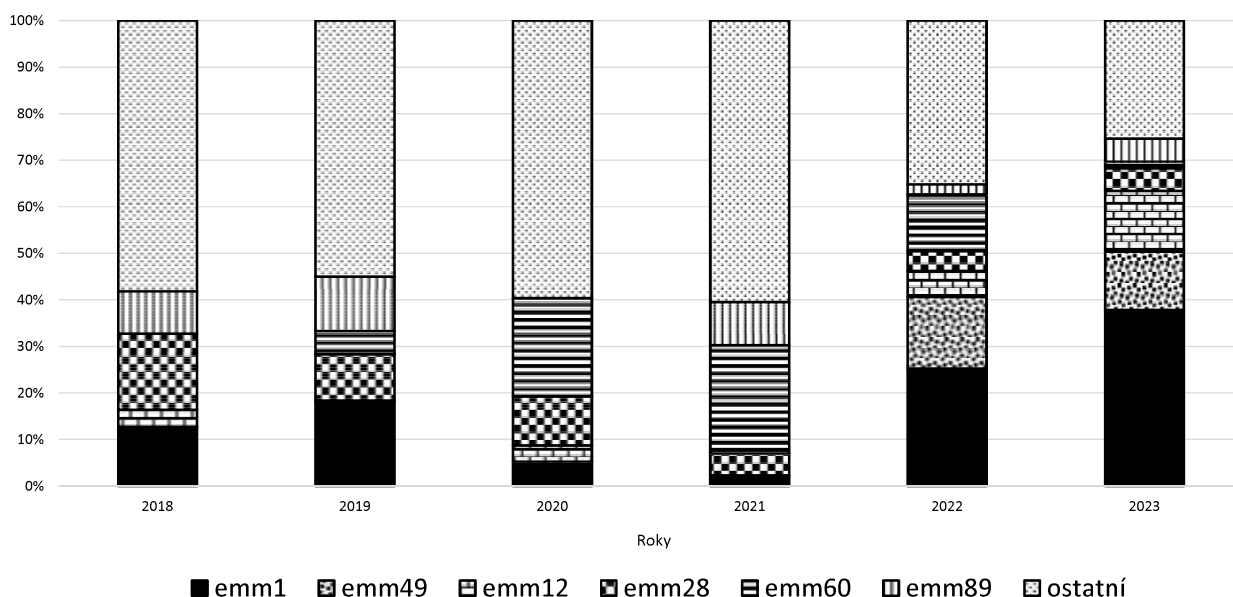
láty *S. pyogenes* z invazivních i neinvazivních onemocnění jsou zasílány z mikrobiologických laboratoří z celé České republiky do Národní referenční laboratoře pro streptokokové nákazy (NRL/STR), zasílání bylo do roku 2023 založeno na bázi dobrovolnosti. Izoláty *S. pyogenes* jsou v NRL/STR podrobeny kontrole správné identifikace a dále je vždy provedena typizace *emm* genu.

Gen *emm* kóduje M protein na povrchu bakterie, který je nejvýznamnějším faktorem virulence *S. pyogenes*, který znemožňuje opsonizaci a brání fagocytóze, umožňuje adhezi na sliznice a narušuje funkci komplementu [13].

Graf 5: Vybrané nejčastější emm typy vyvolávající iGAS a jejich výskyt v průběhu roků 2022-2023, Česká republika



Graf 6: Vybrané nejčastější emm typy vyvolávající iGAS, procentuální zastoupení, Česká republika, 2018-2023

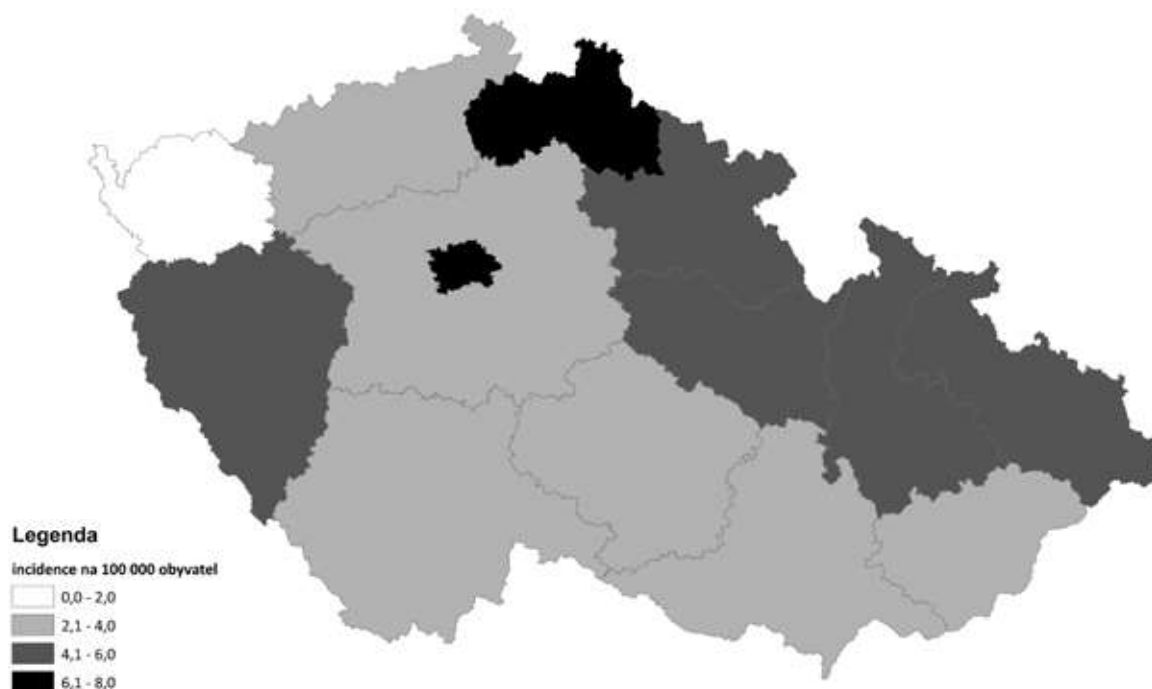


Typizace M proteinu či *emm* genu slouží epidemiologickým účelům, kdy izoláty v rámci jednoho emm typu vykazují vyšší příbuznost než izoláty, které jsou odlišného emm typu [14]. Mezi další faktory virulence *S. pyogenes* patří streptolysin, streptokináza, hyaluronidáza, peptidoglykan, kyselina teichoová a streptokokové pyrogenní exotoxiny neboli tzv. superantigeny (SpeA, SpeB, SpeC, SpeF, SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, SmeZ a ssa). Zároveň u *S. pyogenes* dochází k mutacím v genech faktorů virulence či v regulátorech těchto genů, které mohou zapříčinit vyšší virulenci kmene. Vyšší virulence může

zajistit evoluční výhodu a mutovaný kmen *S. pyogenes* se může rozšířit na úkor ostatních kmenů i stejného emm typu. Takto mutované izoláty, které se vyskytly v minulosti, byly zařazeny do specifické sublinie v rámci celé linie jednoho emm typu [15–17].

V průběhu roku 2022 byl ze zahraničí hlášen nárůst případů iGAS. V České republice jsme tento zvýšený výskyt iGAS pozorovali od prosince roku 2022 a pokračoval i v roce 2023. Autoři článku se rozhodli tento nárůst co možná nejvíce objektivizovat a kvantifikovat.

Obrázek 1: Incidence iGAS dle krajů, Česká republika, 2023





## MATERIÁL A METODY

Data pro tuto analýzu byla získána syntézou údajů z roku 2018 až 2023 z databáze ISIN a databáze NRL/STR. Z obou databází byly vybrány případy, kdy byl *S. pyogenes* prokázán z primárně sterilního materiálu (krev, likvor, punktáty z primárně sterilních prostředí a pitevní materiály z primárně sterilních prostředí). Záznamy v obou databázích byly porovnány a sloučeny za vyloučení duplicitních záznamů. S ohledem na nedostupné, nepřesné či nedostatečné údaje o diagnóze či klinickém průběhu onemocnění v datovém souboru nebyly případy ve studii hodnoceny z hlediska diagnózy či klinických projevů. Data o úmrtích vypovídají o případech končících úmrtím, kdy byl u pacienta prokázán *S. pyogenes* z primárně sterilní lokalizace ante mortem či post mortem bez ohledu na diagnózu.

Databáze NRL/STR obsahuje případy, kdy od jednoho pacienta bylo doručeno více materiálů, z nichž vždy alespoň jeden byl z primárně sterilní lokalizace a splňoval tak definici případu iGAS platnou pro tuto publikaci. U případů, kdy byl u jednoho pacienta identifikován *S. pyogenes* z více materiálů, byl vždy určen *S. pyogenes* stejného emm typu ve všech testovaných materiálech.

## VÝSLEDKY

Za rok 2023 bylo zaznamenáno 451 případů iGAS, celková nemocnost byla na hodnotě 4,14 případů/100 000 obyvatel – **tabulka 1**. Nejvíce případů bylo zaznamenáno v dubnu 2023, celkem 60 případů iGAS – **graf 1**. Výskyt případů iGAS v průběhu roku v letech 2018 až 2023 ukazuje **graf 2**.

Věkově specifická nemocnost byla v dospělém věku nejvyšší ve věkové kategorii 80 let a více – 10,16/100 000 obyvatel, u dětí byla nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, kdy byla na hodnotě 5,46/100 000 obyvatel – **tabulka 2**. Věkově specifickou nemocnost za roky 2018 až 2023 ukazuje **graf 3**.

Z celkového počtu 451 případů iGAS bylo 259 u pacientů mužského pohlaví (57,4 %) a 192 případů u pacientek ženského pohlaví (42,6 %).

Nejvyšší incidence iGAS byla zaznamenána v Praze (7,65/100 000 obyvatel), nejnižší v Karlovarském kraji (1,02/100 000 obyvatel) – **obrázek 1**.

*S. pyogenes* byl v roce 2023 nejčastěji vykultivován z krve, a to celkem v 416 případech, dále z punktátů z hrudníku, kloubů, břicha aj. v 25 případech, z pitevního materiálu z primárně sterilních lokalizací v 7 případech a z likvoru ve 3 případech.

Celkem bylo v roce 2023 zaznamenáno 80 úmrtí pacientů s průkazem *S. pyogenes* v primárně sterilním materiálu – **tabulka 1 a 2, graf 1**. Celková smrtelnost iGAS za rok 2023 byla na hodnotě 18 %.

## EMM TYP

Typizace genu *emm* byla provedena u 429 izolátů *S. pyogenes* z iGAS doručených do NRL/STR. emm typ se podařilo určit u všech doručených izolátů. Celkem bylo určeno 37 různých emm typů. Nejčastěji se vyskytoval typ emm1 (162 izolátů, 38 %), následován typem emm12 (56 izolátů, 13 %), a emm49 (54 izolátů, 13 %) – viz **graf 4**. Nárůst vybraných emm typů mezi roky 2022 a 2023 zobrazuje **graf 5**. Výskyt nejčastějších emm typů v letech 2018 až 2023 ukazuje **graf 6**.

## ISIN A NRL/STR

V roce 2023 bylo v databázi ISIN zaznamenáno 144 případů iGAS a v databázi NRL/STR bylo identifikováno 429 případů iGAS. Celkem 122 případů iGAS se vyskytovalo jak v databázi ISIN, tak v NRL/STR. Do databáze ISIN bylo zaznamenáno 35 případů iGAS končících úmrtím pacienta, v databázi NRL/STR bylo 57 takových případů, celkem 12 případů iGAS s údajem o úmrtí pacienta bylo zaznamenáno jak v databázi ISIN, tak NRL/STR.

## DISKUZE A ZÁVĚR

Při porovnání dat z ISIN a NRL/STR vidíme, že bylo násobně více izolátů *S. pyogenes* zasláno k typizaci do NRL/STR, než bylo případů iGAS hlášeno do ISIN. Hlášení do ISIN je povinné, zaslání izolátů do NRL/STR je dobrovolná spolupráce mikrobiologických laboratoří v České republice s NRL/STR. V reakci na situaci v roce 2022 a na začátku roku 2023 vyzvala NRL/STR v lednu roku 2023 mikrobiologické laboratoře zabývající se bakteriální diagnostikou v České republice k zaslání izolátů *S. pyogenes* z primárně sterilních materiálů do NRL/STR. Tato výzva mohla navýšit počty izolátů *S. pyogenes* zaslanych do NRL/STR a zkruslit tak porovnání s předchozími roky.

V článku prezentovaná data nutně vykazují odchylky od skutečného stavu výskytu iGAS, přesto však mohou zároveň sloužit k získání ucelenějšího obrazu o počtu iGAS v České republice v roce 2023.

Od 1.1.2024 je nově ve vyhlášce č. 389/2023 Sb. uvedena povinnost hlášení invazivních streptokokových onemocnění a zaslání izolátů *Streptococcus* spp. z invazivních materiálů do NRL/STR.

*NRL/STR děkuje Ing. Heleně Šebestové za získání dat z ISIN a Mgr. Ivě Vlčkové za vytvoření mapy incidence iGAS v ČR.*

*NRL/STR velmi děkuje všem mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům za spolupráci.*

## LITERATURA

- [1] Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2022 Oct 30 [Updated 2022 Nov 7]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet].

- 2nd edition. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587100/>
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A Streptococcus, 2021. [www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS\\_Surveillance\\_Report\\_2021.pdf](http://www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS_Surveillance_Report_2021.pdf)
- [3] Tyrrell GJ, Bell C, Bill L, et al. Increasing Incidence of Invasive Group A Streptococcus Disease in First Nations Population, Alberta, Canada, 2003-2017. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(2): 443–451. doi: 10.3201/eid2702.201945. PMID: 33496247; PMCID: PMC7853581.
- [4] Creti R, Imperi M, Baldassarri L, et al. emm Types, virulence factors, and antibiotic resistance of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates from Italy: What has changed in 11 years? *J Clin Microbiol.* 2007; 45(7): 2249–2256. doi: 10.1128/JCM.00513-07. Epub 2007 May 9. PMID: 17494723; PMCID: PMC1933002.
- [5] Olafsdottir LB, Erlendsdóttir H, Melo-Cristino J, et al. Invasive infections due to *Streptococcus pyogenes*: seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012. *Euro Surveill.* 2014; 19(17) : 5-14. Erratum in: *Euro Surveill.* 2016; 21(10). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30158. PMID: 24821122.
- [6] <https://open.alberta.ca/dataset/b6405d01-6ffd-4b8a-9762-2d6c29772f9c/resource/c28fed36-8522-406e-a4f1-328a275977e3/download/health-phdmg-streptococcal-disease-group-a-invasive-2023-04.pdf>
- [7] Vlamincx BJ, van Pelt W, Schouls LM, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994-2003. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(3): 226–231. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01068.x. PMID: 15715721.
- [8] Miller KM, Lamagni T, Cherian T, et al. Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 15;9 (Suppl 1): S31-S40. doi: 10.1093/ofid/ofac281. PMID: 36128405; PMCID: PMC9474937.
- [9] Naseer U, Steinbakk M, Blystad H, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in Norway 2010-2014: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35(10): 1639–1648. doi: 10.1007/s10096-016-2704-y. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27311458.
- [10] Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, et al. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0180757. doi: 10.1371/journal.pone.0180757. PMID: 28719668; PMCID: PMC5515411.
- [11] Villhonen J, Vuopio J, Vahlberg T, et al. Group A streptococcal bacteremias in Southwest Finland 2007-2018: epidemiology and role of infectious diseases consultation in antibiotic treatment selection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(7): 1339–1348. doi: 10.1007/s10096-020-03851-6. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32096108; PMCID: PMC7303095.
- [12] Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(11): 2295-2303. doi: 10.1007/s10096-021-04279-2. Epub 2021 May 27. PMID: 34046804.
- [13] Oehmcke S, Shannon O, Mörgelin M, et al. Streptococcal M proteins and their role as virulence determinants. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(17-18): 1172-1180. doi: 10.1016/j.cca.2010.04.032. Epub 2010 May 7. PMID: 20452338.
- [14] Metzgar D, Zampolli A. The M protein of group A *Streptococcus* is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker. *Virulence.* 2011; 2(5): 402–412. doi: 10.4161/viru.2.5.16342. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21852752.
- [15] Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, et al. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A *Streptococcus* disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(17): E1768-76. doi: 10.1073/pnas.1403138111. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24733896; PMCID: PMC4035937.
- [16] Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, et al. Emergence of dominant toxigenic MIT1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(11): 1209–1218. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30446-3. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31519541; PMCID: PMC6838661.
- [17] van der Putten BCL, Bril-Keijzers WCM, Rumke LW, et al. Novel emm4 lineage associated with an upsurge in invasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 2022. *Microb Genom.* 2023; 9(6): mgen001026. doi: 10.1099/mgen.0.001026. PMID: 37261428; PMCID: PMC10327499.

Sandra Vohrnová, Jana Kozáková, Renata Veselá  
NRL pro streptokokové nákazy CEM SZÚ