

Ville Kailankangas, Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela, Johanna Vilhonen, Kaisu Rantakokko-Jalava, Tapio Seiskari, Jarmo Oksi, Jaana Vuopio ja Jaana Syrjänen

Streptococcus pyogenes – monien taudinkuvien bakteeri

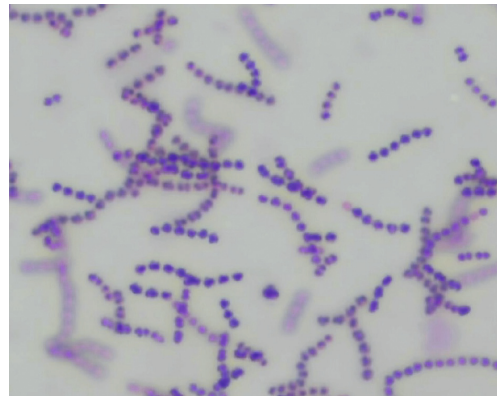
Streptococcus pyogenes eli A-ryhmän streptokokki on keskeisimpiä taudinaiheuttajiamme. Se aiheuttaa monenlaisia infektioita lievistä iho- ja nieluinfektioista vakaviin invasiivisiin tautimuotoihin. *Streptococcus pyogenes* aiheuttamat taudit, myös vakavat tautimuodot, ovat viime vuosina lisääntyneet. Bakteeri on edelleen herkkä penisilliinille, ja etenkin vakavien tautimuotojen varhain aloitettu hoito on ensiarvoisen tärkeää. On olennaista muistaa *Streptococcus pyogenes* myös epidemioiden aiheuttajana.

S *treptococcus pyogenes* on grampositiivinen kokkibakteeri, joka muodostaa lajitoveriensa kanssa pareja tai useimmin erimittaisia ketjuja (kr. στρεπτός, kaulaketju) (KUVA 1). *S. pyogenes* aiheuttamia infektioita on kuvannut jo Hippokrates (1).

Streptokokit jaotellaan hemolyysiominaisuuksiensa mukaan alfa- eli osittaisesti hemolysoiviin ja beeta- eli täydellisesti hemolysoiviin (2). Beetahemolyttiset streptokokit, joihin *S. pyogenes*kin kuuluu, jaotellaan vielä Rebecca Lancefieldin 1930-luvulla löytämien pinta-antigeenien mukaisesti ryhmiin. Streptokokit, joita Lancefield oli eristänyt ihmisen näytteistä, saivat kirjaimen A, kun taas nautaeläimistä (bovine) eristetyt saivat kirjaimen B ja muista eläimistä eristetyt kirjaimen C. Näin *S. pyogenes* sai toisen nimensä A-ryhmän streptokokki (3).

Mihin taudinaiheuttamiskyky perustuu?

*S. pyogenes*in genomi koostuu noin 1 800 geenistä, joista valtaosan rooli taudin kehittymisessä on vielä selvittämättä, mutta virulenssitekijöitä on kuitenkin kuvattu lukuisia (TAULUKKO) (4–9). Yksi sen keskeisimmistä virulenssitekijöistä on M-proteiini, joka sijaitsee bakteerin solukalvolla. Sen avulla *S. pyogenes* pystyy väistämään fagosytoosia ja säilymään



KUVA 1. *Streptococcus pyogenes* veriviljelyssä.
Kuva: Mika Lång, Fimlab.

infektoituneessa kudoksessa. M-proteiini estää komplementin klassisen ja vaihtoehtoisen tien aktivoitumisen sitoutumalla komplementin säätelyproteiineihin sekä fibrinogeeniin. Tämä johtaa myös verisuonten seinämien lisääntymiseen läpäisevyyteen, joka on yksi keskeisistä streptokokin toksiseen sokkioireyhtymään (streptococcal toxic shock syndrome, STSS) johtavista tapahtumista (10). M-proteiini toimii myös keskeisenä ympäröiviin kudoksiin kiinnittymisen mekanismina, ja sillä on suuri merkitys *S. pyogenes*in kyvyssä kolonisoida ja muodostaa biofilmejä (5).

S. pyogenes kykenee muuntamaan M-proteiinin kauimpana bakteerisolun pinnasta sijait-

TAULUKKO. *Streptococcus pyogenes* keskeisiä virulenssitekijöitä.

Tyyppi	Virulenssitekijä	Merkitys
Seinämäproteiini	Pilukset	Kiinnittyminen isännän kudoksiin
	M-proteiini	Kiinnittyminen kudoksiin, invaasio soluihin, immuunipuolustuksen välttely sitomalla bakteerin pintaan isäntäsolujen osia
	S-proteiini	Immuunipuolustuksen välttely sitomalla punasolufragmentteja bakteerin pintaan
Eritettävä proteiini	SpeA	Immuunipuolustuksen solujen kuolinprosessin käynnistys, immuunisolujen toiminnan esto, toisaalta sytokiini-myrskyn käynnistämisen edistäminen
	SpeB	Isännän proteiinien hajottaminen, apoptoosin käynnistys, kiinnittyminen ja invaasio
	Streptolysiini O	Epiteelisolujen liitosten heikentäminen, makrofagitoiminnan häirintä, hemolyyysi, inflammasomiaktivaatio
	Streptolysiini S	Epiteelisolujen liitosten heikentäminen, solukuoleman aiheuttaminen, neutrofiilien esto, hemolyyysi, inflammasomiaktivaatio
	Streptokinaasi	Fibrinolyyysi, bakteerin leviämisen tehostaminen, komplementtiaktivaatio
	DNaasi B	Neutrofiiliaktivaation esto, NET:ien esto
	C5a-peptidaasi	Komplementin inaktivaatio

DNaasi = deoksiribonukleaasi; NET = neutrofiilien solunulkoinen loukku (neutrophil extracellular trap); SpeA = streptokokin pyrogeeninen eksotoksiini A; SpeB = streptokokin pyrogeeninen eksotoksiini B

sevaa osaa, jonka ihmisen immuunipuolustus tunnistaa todennäköisimmin ensimmäisenä. M-proteiinia käytetään tavanomaisesti bakteerin epidemiologiseen tyypittämiseen juuri sen muuntumiskyvyn vuoksi. *emm*-tyypitys perustuu M-proteiinia koodaavan *emm*-geenin vaihtelevan alueen sekvenssin määrittämiseen. Nykyisin *emm*-tyyppejä tunnetaan yli 200 (10). Eri *emm*-tyypeillä näyttää olevan taipumus kiinnittyä joko ensisijaisesti hengitystie-epiteeliin tai ihoepiteeliin. Osa *emm*-tyypeistä taas on valikoimattomia (11).

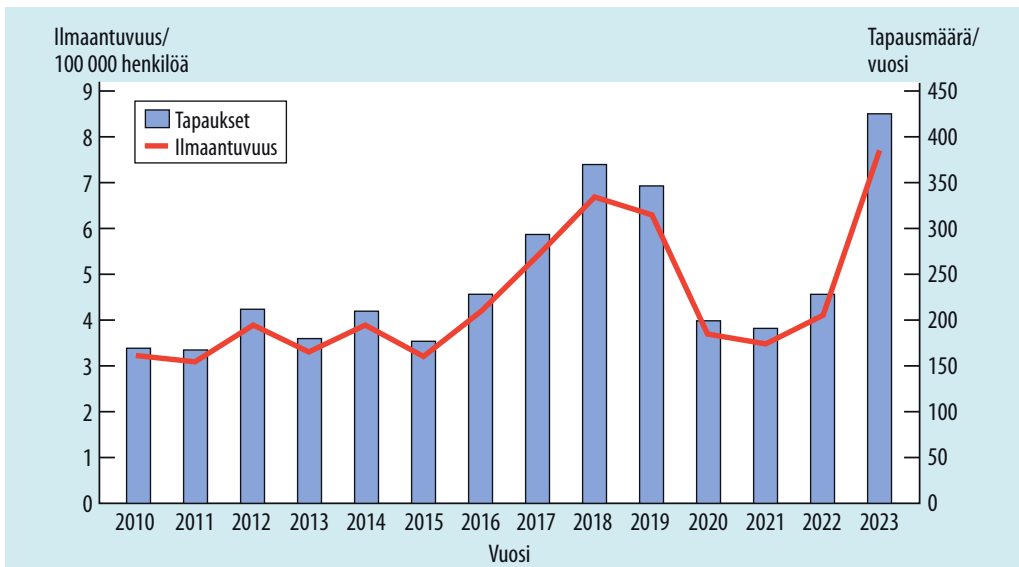
Maailmanlaajuinen ja muuntuva bakteeri

Yleisimmät *S. pyogenes* -taudit ovat lieviä nielu- tai ihoinfektioita, joita maailmalla todetaan vuosittain lähes 400 miljoonaa tapausta (6,12). Bakteeri aiheuttaa myös vakavia, invasiivisia infektioita, ja se on maailmanlaajuisesti kymmenen yleisimmän infektiokuolinsyyntä joukossa, sillä se aiheuttaa vuosittain yli puoli miljoonaa kuolemaa ja 1,8 miljoonaa vakavaa infektiota (12). On arvioitu, että 8–12 % kouluikäisistä lapsista olisi *S. pyogenes* -oireettomia kantajia (13).

SARS-CoV-2-pandemian vaikutukset. Korkean elintason maissa invasiivisten *S. pyogenes* -infektioiden ilmaantuvuudeksi on arvi-

oitu noin 2–4/100 000, mutta ilmaantuvuus tyypillisesti aaltoilee (12,14). Viime vuosikymmenen lopulta lähtien invasiivisten tautien ilmaantuvuus on lisääntynyt maailmanlaajuisesti. Vuonna 2018 veriviljelypositiivisten *S. pyogenes* -infektioiden ilmaantuvuus oli Suomessa jo 6,8/100 000. SARS-CoV-2-pandemian aikaiset rajoitustoimet vähensivät kuitenkin myös *S. pyogenes* -tautien ilmaantuvuutta, ja vuonna 2021 se oli pienentynyt takaisin lukemaan 3,5/100 000. Yhteiskunnan avauduttua tapausmäärä on kuitenkin jälleen alkanut uudestaan lisääntyä jyrkästi. Viime vuonna oltiin ennätyslukemissa 7,7/100 000 (KUVA 2) (14). Suomessa THL seuraa invasiivisten (veri- ja aivoselkädinnestepositivisten) *S. pyogenes* -tautien esiintymistä. Myös tonsilliittitapausten määrät näyttäisivät lisääntyneen vastaavasti (KUVA 3).

Muuntuminen virulentimmaksi. Tietyt *S. pyogenes* -*emm*-tyypit liittyvät todennäköisemmin vakaviin, invasiivisiin tautimuotoihin kuin toiset. Eri kantojen välillä voi myös tapahtua horisontaalista geeninsiirtoa, jonka seurauksena voi muodostua uusia, virulentimpia klooneja (15). Esimerkiksi 1980-luvulla alkoi maailmanlaajuinen *emm*1-kantojen yleistymisen vakavien *S. pyogenes* -infektioiden aiheuttajana. Epidemia oli todennäköisesti lähtöisin yhdestä esivanhemmasta, jonka muuntuminen virulentimmaksi johtui uusien virulenssiteki-



KUVA 2. Tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen *Streptococcus pyogeneksen* aiheuttamien veri- ja aivo-selkäydin- nestepositiivisten infektioiden ilmaantuvuus Suomessa sataatuhatta asukasta kohden sekä löydösmäärät vuodesta 2010 (9).

jöiden liittymisestä osaksi bakteerin genomia (15). Vastaavaa profagien välityksellä tapahtuvaa virulenssi- ja resistenssigeenien siirtymistä tapahtuu myös *emm*-tyyppien ja jopa eri streptokokkilajien välillä, ja tämän on ajateltu olevan yksi syy, miksi tietyt kannat saattavat levitä maailmanlaajuisinakin epidemioina (16). Näin on tapahtunut *emm89:n* ja *emm28:n* osalta (15–18).

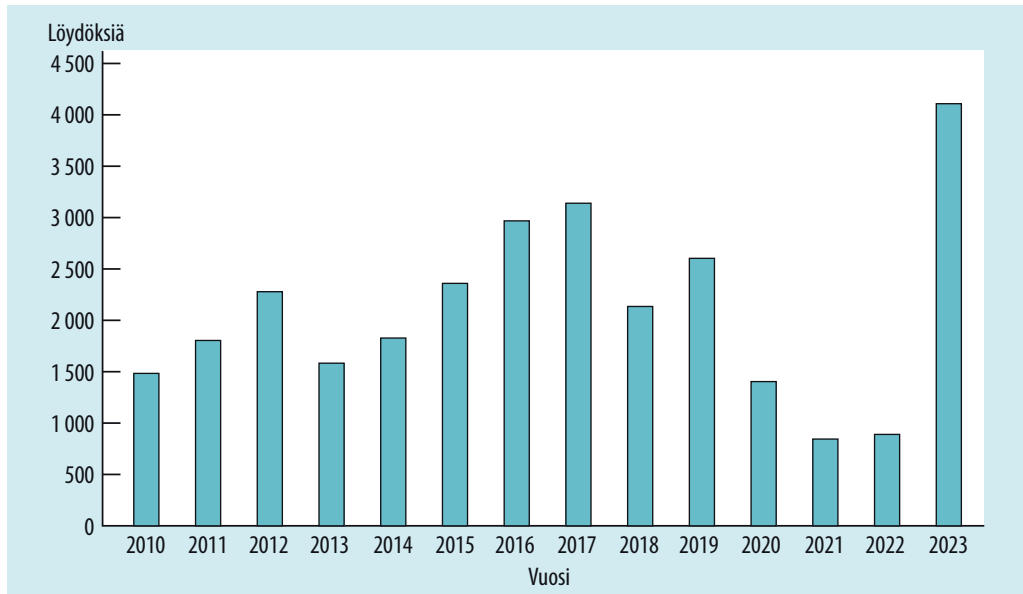
emm-tyyppien esiintyvyydessä on suuria eroja maantieteellisesti ja ajallisesti, ja jakautuminen vaikuttaa riippuvan myös elintasosta. Korkeamman elintason maissa *emm*-tyyppien jakauma vaikuttaa kapeammalta kuin alemman elintason maissa, joihin kohdistuu merkittävin tautitaakka (19,20).

Suomessa invasiivisten *S. pyogenes* -tautien yleisimpiä aiheuttajia ovat viime vuosina olleet *emm77*, *emm59*, *emm1*, *emm28* ja *emm89*. COVID-19-pandemian aikana tapausmäärät pienenevät huomattavasti. Tapausmäärien lisääntyessä taas pandemian jälkeen on havaittu *emm*-tyyppijakauman monimuotoistumista (21).

Tulirokon ilmaantuvuuspiikki. Isossa-Britanniassa seurataan myös tulirokon ilmaantuvuutta. Vuonna 2014 tämän seurannan ansiosta havaittiin merkittävä ilmaantuvuuspiikki tässä

pitkään länsimaissa harvinaisena pysytelleessä tautimuodossa. Taustalta löytyi *emm1*-kannan alavariantti, joka sai kirjallisuudessa nimen MIUK (käytetään myös *emm1_{UK}*). Kyseinen variantti ilmensi virulenssitekijöitä, erityisesti SpeA-proteiinia, huomattavasti enemmän kuin aiemmat *emm1*-kannat, ja se oli vuoteen 2016 mennessä muuttunut Ison-Britannian yleisimmäksi *emm1*-kannaksi. Kanta on sittemmin levinnyt muualle Eurooppaan ja Pohjois-Amerikkaan (22). Suomessa kantoja ei tyypitetä *emm*-alavarianttitasolle.

Invasiivisen taudin riskitekijät. Invasiivisen taudin ilmaantuvuus 25–34-vuotiaiden ikäryhmässä on suurempi naisten kuin miesten joukossa, mutta tilanne kääntyy päinvastaiseksi 40 vuoden iästä alkaen. Yli 75-vuotiaiden osalta sukupuolten välinen ilmaantuvuusero tasoittuu (KUVA 4) (14). Suurta ilmaantuvuutta nuorten naisten joukossa selittää osaltaan *S. pyogeneksen* taipumus aiheuttaa lapsivuodeajan infektoita (23). Nuorten naisten invasiivisiin infektoihin liittyy erityisesti *emm28* (24). Syytä tähän ei täysin tunneta, mutta *emm28:aan* tiedetään siirtyneen horisontaalisesti geenialue *Streptococcus agalactiaelta* (B-ryhmän streptokokki), jonka tuottamat proteiinit tehostavat kiinnittymistä emättimen limakalvolle (25). Invasiivisen tau-



KUVA 3. Pirkanmaan sairaanhoitopiirin ja hyvinvointialueen nieluviiljelyiden *Streptococcus pyogenes* -löydökset vuodesta 2010.

din ilmaantuvuus on kuitenkin suurimmillaan vanhusväestössä (KUVA 4) (14,26).

Invasiivisen taudin riskiä lisäävät tunnetusti iäkkäys ja pitkäaikaissairaudet. Merkittävän riskitekijän muodostavat myös erilaiset ihorikot, haavat ja ihosairaudet sekä suonensisäisten huumeiden käyttö. Myös edeltävän influenssan ja vesirokon tiedetään altistavan taudille. Vesirokon aiheuttama altistus selittyy todennäköisesti ihovauriomekanismeilla mutta mahdollisesti myös tilapäisen immuunivasteen heikkenemisen kautta (23).

Kolonisaatiosta invasioon

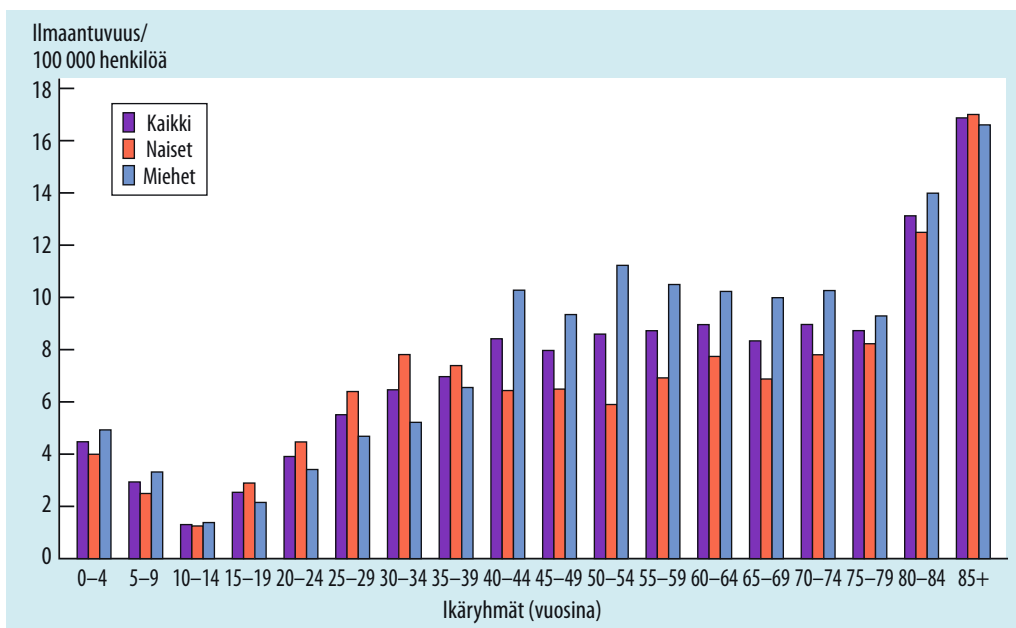
Ihminen on *S. pyogeneksen* ainoa luonnollinen isäntä. Se kolonisoi nielua ja ihoa, ja sen on osoitettu pystyvän selviytymään isäntäsolujen pinnalla tai myös niiden sisällä (6,27). Sillä on siis oltava kattavat keinot säädellä omaa aineenvaihduntaansa ja tulla toimeen isäntänsä immuunipuolustuksen kanssa. Sen ensisijainen ravinnonlähde on glukoosi, jota on niukasti saatavilla näissä pääasiallisissa kolonisaatiosijainneissa. Tämä niukkuus aikaansaa jakautumisen hidastumista ja biofilmin muodostusta (27).

Tekijät, jotka saavat rauhanomaisesti kolonisoivan bakteerin aiheuttamaan paikallisen tai

systemisen invasiivisen infektion, ovat vielä paljolti epäselviä. Tutkimuksissa yleensä käytyistä viljelmäympäristöistä puuttuu bakteerin itsensä kannalta merkittävin elämää vaikeuttava tekijä: isännän immuunipuolustus. Eläinmaaleissa on pystytty osoittamaan geenien ilmentämisessä merkittäviä eroja verrattuna niukoissa kasvuoloissa tapahtuvaan viljelyyn (27). Koska isäntäyksilöiden immuunipuolustusjärjestelmien välillä on kuitenkin merkittäviä eroja, on näiden mekanismien tutkiminen vaativaa. Mahdollisesti terveillä vapaaehtoisilla tehtävät tartuntamallitutkimukset tuovat tähän vastauksia tulevaisuudessa (28).

S. pyogeneksen muuntuminen taudinaiheuttajaksi vaikuttaa riippuvan myös isännän immuunipuolustuksesta. On näyttöä, että isännän immuunipuolustus voisi aiheuttaa kolonisovassa populaatiossa valintapainetta, joka suosisi invasiivista käyttäytymistä (29). Kokeellisessa hiirimallissa tällaisen invasiivisemmän mutaation muodostuminen on pystytty toisintamaan (30). Toisaalta esimerkiksi *S. pyogeneksen* suuri toksinientuotantokyky on liitetty kantojen kykyyn levitä maailmanlaajuisesti (18).

On myös mahdollista, että invasiivisina *emm*-tyyppienä pidettyjen kantojen taudinaiheuttamiskyky ei olisi muita kantoja suurem-



KUVA 4. Tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen *Streptococcus pyogenes* aiheuttamien veripositiivisten ja aivo-selkäydinnestepositiivisten infektioiden ilmaantuvuus ikäryhmittäin vuodesta 2010 (9).

pi, vaan ne olisivat ainoastaan tehokkaammin leviäviä. Valtamutaatioiksi päätyessään näillä kannoilla on täten yliedustus invasiivisten tautien tilastoissa, mutta tätä eivät tuolloin välttämättä selittäisi vain kannan ominaisuudet vaan monimutkaiset isännän ja bakteerin väliset vuorovaikutukset (31).

Varsinaisten virulenssiominaisuuksien lisäksi *S. pyogenes*ellä on myös kyky kehittää vastustuskykyä kohtaamiaan mikrobilääkkeitä vastaan. *S. pyogenes* -infektion ensisijainen hoito on edelleen penisilliini johdoksineen, eikä sitä vastaan ole kuvattu kehittyneen kliinisesti merkittävää resistenssiä. Sen sijaan makrolidija, tetrasykliinejä ja klindamysiiniä vastaan resistenssiä on jo merkittävästikin (32). Vaikka *S. pyogenes* on katsottu olevan aina herkkä beetalaktaameille, julkaistiin vuonna 2020 mutaatioita, jotka johtivat vähentyneeseen beetalaktaamiherkkyyteen (33). Suomessa erytromysiini- ja klindamysiiniresistenssin ilmaantuvuus on yleistymässä sekä nieluetta märkänäytteissä. Vuonna 2022 erytromysiiniresistenssiä oli märkänäytteistä 5,5 %:ssa ja nielunäytteistä 9,5 %:ssa, klindamysiiniresistenssiä taas märkänäytteistä 6,0 %:ssa ja nielunäytteistä 7,9 %:ssa (34).

Taudinkuva

S. pyogenes aiheuttamat infektiot ovat yleisimmin lieviä ja pinnallisia kuten nielutulehduksia, märkärupia ja periaanaalidermatititteja. Klassiseen *S. pyogenes* -nielutulehdukseen kuuluvat äkillisesti nouseva kuume ja kurkkukipu. Nielurisojen peitteisyys, turvonneet leuanalusimusolmukkeet ja yskän puute ovat myös tavomaisia. Diagnoosi varmistetaan antigeenitestillä, nukleinihapon osoituksella tai nieluviiljelyllä ennakkotodennäköisyyden ollessa riittävän suuri (35). Nielusta *S. pyogenes* leviää tehokkaasti pisaratartuntana, mikä on huomioitava erittävän potilaan hoidossa (36).

Nielutulehduksen yhteydessä ilmenee ajoittain tulirokkoa. Tällöin pyrogeeniset eksotoksiinit aiheuttavat syvänpunaisen ihottuman ja ”mansikkakielen” (36). Tämän tautimuodon mahdollisuus on hyvä muistaa päiväkotijä koulukäisten lasten streptokokkitautitapa-uksissa (22). *S. pyogenes* voi aiheuttaa myös epidemioita etenkin päiväkodeissa ja muissa laitospöimäisissä ympäristöissä. Tällöin tarvitaan laajempia tartunnan torjuntatöimä (37).

Märkärupi on pinnallinen ihoinfektio, joka aiheuttaa paikallisen, punoittavan ja raku-

Ydinasiat

- ▶ *Streptococcus pyogenes* eli A-ryhmän streptokokki aiheuttaa monimuotoisia taudinkuvia, joista vaikeimmat ovat hengenvaarallisia.
- ▶ Yleisimmin infektiot, kuten nielutulehdus, märkärupi ja perianaalidermatiitti sekä invasiivisista infektioista tavallisin ruusutulehdus, ovat lieviä ja pinnallisia.
- ▶ *Streptococcus pyogenes*in aiheuttamien tautien ilmaantuvuus on lisääntynyt ennätyslukemiin SARS-CoV-2-pandemian jälkeisenä aikana.

loivan ihomuutoksen. Muutokset leviävät, ja tyypillisesti niihin muodostuu hunajanvärinen rupi. Tauti on yleisin suun ja nenän ympäristössä sekä ääreisosissa. Yleisoireet ovat harvinaisia. Tauti ohittuu useimmiten itsestään muutamassa viikossa, mutta hoito, yleensä paikallisesti, on suositeltavaa (38). Märkärupi on yleisin päiväkotikäisillä lapsilla, mutta sitä voi esiintyä aikuisellakin. Märkärupen aiheuttaa useammin *Staphylococcus aureus*, mutta taudin haavaisen, syvemmän muodon eli ektyyman taustalla on tyypillisesti *S. pyogenes* (38). Lähipiirissä todettu tai potilaalla itsellään aiemmin ollut märkärupi voi olla tärkeä erotusdiagnostinen tieto.

Perianaalidermatiitti, joka myös tyypillisesti ilmenee alle kymmenvuotiailla lapsilla, on lähes aina *S. pyogenes*in aiheuttama. Oirekuvan muodostavat peräaukon ympäristön kipu ja kutina sekä kirkkaanpunainen ja tarkkarajainen, peräaukon ympärillä tyypillisesti rengasmaisena oleva ihottuma. Kliinistä tutkimusta voi vaikeuttaa alueen kipu, ja tauti voi joskus ilmetä ensisijaisesti ummetuksena, kun ulostaminen on kivuliasta. Myös veri ulosteessa on mahdollista. Tauti vaatii systeemisen mikrobiäläkityksen, mutta sitä ei aina osata heti tunnistaa bakteeritaudiksi (39).

Ruusutulehdus on yleensä kuumeinen ihon ja ihonalaiskudoksen äkillinen infektio, joka on tyypillisesti *S. pyogenes*in tai muun beeta-hemolyyttisen streptokokin aiheuttama. Sekin vaatii aina systeemisen mikrobiäläkkeen. Ruu-

sutulehdus on yleisin invasiivisen taudin ilmenemismuoto, mikä tarkoittaa noin kolmasosaa tapauksista. Ruusu on kuitenkin veriviljelypositiivinen alle 5 %:ssa tapauksista (40). On myös yleistä, että invasiivisessa, veriviljelypositiivisessä taudissa ei ole havaittavissa ilmeistä infektiopesäkettä (41). On ajateltu, että tauti voisi levitä verivälitteisesti nielusta, mutta tästä ei ole varmaa näyttöä. Taudinaiheuttaja on pystytty kuitenkin osoittamaan nielussa jopa 22 %:lla invasiivista tautia sairastavista (42).

Nekrotisoiva faskiitti. Vakavimpiin *S. pyogenes*-infektioihin voi liittyä välitön pysyvän vammautumisen tai kuoleman vaara. Näistä pelätyin on nekrotisoiva faskiitti, kuolioiva pehmytkudostulehdus, jossa bakteeri leviää lihaskalvoille ja ihonalaiskudokseen ja aiheuttaa laajaa kudostuhoa. Nekrotisoivassa faskiitissa tulehdusalue, yleensä raaja, on poikkeavan kipeä. Tulehdus alkaa usein syvältä kudoksesta, mikä tekee diagnosoinnista vaativaa. Voimakkaan kivun tulisi herättää diagnoosin epäily. Tällöin vaaditaan mikrobilääkehoidon lisäksi päivystyksellistä kirurgista arviota ja diagnoosin varmistuttua välitöntä revisiota. Kuolleisuus on hoidon yhteydessäkin yli 10–30 % (43). Lisäksi bakteerimiatilanteessa bakteeri voi erittää voimakkaasti toksiinina, joka laukaisee laajan yliampuvan immuunivasteen (sytokiini-myrskyn), joka johtaa monielinvaurioon ja kuolemaan. Tähän toksiseen sokkioireyhtymään liittyy kirjallisuusläheteiden mukaan 23–81 %:n kuolleisuus (6,36).

Immunologiset seuraukset

*S. pyogenes*in aiheuttama tautitaakka ei rajoitu vain akuutteihin infektioihin. Infektioiden immunologisia seurauksia on kuvattu useita, ja merkittävimpiä näistä ovat reumakuume ja siihen liittyvä reumaattinen sydäntulehdus sekä poststreptokokkaalinen glomerulonefriitti. Reumaattinen sydäntulehdus aiheuttaa arviolta 230 000 kuolemaa maailmanlaajuisesti vuosittain. Reumakuume on nykyään länsimaissa harvinainen, ja glomerulonefriittikin on merkittävästi yleisempi alemman elintason maissa (36).

Viime vuosikymmeninä on esitetty teorioita streptokokki-infektioiden yhteydestä lasten akuutteihin neuropsykiatrisiin oireisiin. Tästä

PANDAS-oireyhtymästä (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections) tai sen immunologisesta taustasta ei kuitenkaan ole kiistatonta näyttöä. Reumakuumeeseen liittyvä neurologinen oireisto, Sydenhamin korea, on kuitenkin kuvattu jo satoja vuosia sitten (44).

Missä viipty rokote?

Vakavan invasiivisen taudin synnyssä on vielä paljon sellaista, mitä emme ymmärrä. Emme pysty ennustamaan, keille oireettomista kantajista kehittyvä oireinen infektio tai keille näistä infektio-oireisista kehittyvä vaarallinen, invasiivinen tauti. Invasiivisissa infektioiden ei useinkaan ole merkittäviä ennakoivia oireita, vaan vakava tauti kehittyä nopeasti. Omassa invasiivisten tapausten tutkimusaineistossamme vain murto-osa sairastuneista aikuisista oli ollut yhteydessä terveydenhuoltoon ennen vakavan taudin alkua (42).

Merkittävä keino vähentää *S. pyogenes* aiheuttamaa tautitaakkaa olisikin toimiva rokote. Rokotekehitys on kuitenkin osoittau-

tunut ongelmalliseksi, mikä johtuu riittävän immunogeenisen kohdeantigeenin löytymisen vaikeudesta ja toisaalta kantojen geneettisistä eroista sekä niiden heikosta immunologisesta ristiinreaktiivisuudesta. Lisäksi bakteerikantojen geneettinen monimuotoisuus on korostuneempaa alemman elintason maissa, joissa tautitaakkakin on huomattavasti suurempi. Rokotekehityksessä on siis vaarana luoda entistä epätasa-arvoisempi tilanne (19). Rokotuksen jälkeenkin tarvittaisiin edelleen epidemiologista seuranta, esimerkiksi sellaisten kantojen havaitsemiseksi, joilla on uusia virulenssi- tai resistenssiominaisuuksia.

Lopuksi

S. pyogenes on yksi ihmisen keskeisimmistä taudinaiheuttajista, mutta syyt, jotka tekevät rauhanomaisesta kolonisoijasta aggressiivisen ovat edelleen pitkälti hämärän peitossa. Viime vuosina invasiiviset taudit ovat jälleen lisääntyneet. Vaikka toimivaa rokotetta ei vielä siinä horisontissa, on lohdullista, että *S. pyogenes* on edelleen yleensä herkkä penisilliinille. ■

VILLE KAILANKANGAS, LL, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, kliininen opettaja
Tampereen yliopisto ja Tays

KIRSI GRÖNDAHL-YLI-HANNUKSELA, FT, dosentti, yliopistonlehtori
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

JOHANNA VILHONEN, LT, infektiosairauksien erikoislääkäri
Infektiosairauksien palvelualue, Tyks

KAISU RANTAKOKKO-JALAVA, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, palvelualuejohtaja
Tyks Laboratoriot

TAPIO SEISKARI, LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, erikoisalojohtaja
Fimlab Laboratoriot Oy

JARMO OKSI, LKT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
Ylilääkäri, infektiosairauksien palvelualue, Tyks
Professori, infektiosairaudet, Turun yliopisto

JAANA VUOPIO, LKT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
Emeritatutkimusprofessori, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Erikoisasiantuntija, biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

JAANA SYRJÄNEN, LKT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, ylilääkäri
Infektioyksikkö, sisätautien vastualue, Tays

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Ville Kailankangas: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)

Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Vilhonen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Pfizer)

Kaisu Rantakokko-Jalava: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer), luottamustoimet (Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe), puheenjohtaja; NordicAST, board member, scientific secretary), hankkeet (Tartuntatautien neuvottelukunnan jäsen, Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallisen asiantuntijaryhmän jäsen, Bakteeripneumonian Käypä hoito -työryhmän jäsen 2019–2023)

Tapio Seiskari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Labquality), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), hankkeet (Pandemiavarautumissuunnitelman työryhmä, STM)

Jarmo Oksi: Ei sidonnaisuuksia

Jaana Vuopio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordic Society on Clinical Microbiology and Infectious Diseases), luottamustoimet (Pohjoismaiden neuvosto, One Health AMR Expert Group, jäsen (Suomen edustaja), Pohjoisen luottavuuden AMR-asiantuntijaryhmän jäsen (Suomen edustaja)), hankkeet (THL:n kliinisen mikrobiologian laboratorioden toimilupatyöryhmän puheenjohtaja vuoteen 2024 asti)

Jaana Syrjänen: Luottamustoimet (sosiaali- ja terveysministeriön (STM) tartuntatautien neuvottelukunnan jäsen, STM:n tartuntatautilain kokonaisuudistuksen lainsäädäntöhankkeen ohjausryhmän asiantuntijajäsen, STM:n rokotehankintatyöryhmän asiantuntijajäsen, THL:n Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallisen asiantuntijaryhmäryhmän jäsen 2012–2022, STM:n koronatestausvalmiuden kansallisen koordinaatioryhmän jäsen 2020–2022)

KIRJALLISUUTTA

1. Epidemiat III. Luku II, osa III. Hippokrates 410 eaa.
2. Brown JH. The use of blood agar for the study of streptococci. Vol. Monograph No. 9. New York: The Rockefeller Institute for Medical Research 1919.
3. Lancefield RC. A Serological differentiation of human and other groups of hemolytic Streptococci. *J Exp Med* 1933;57:571–95.
4. Cho KH, Port GC, Caparon M. Genetics of group A Streptococci. *Microbiol Spectr* 2019;7:10.1128/microbiolspec.gpp3-0056-2018.
5. Brouwer S, Barnett TC, Rivera-Hernandez T, ym. Streptococcus pyogenes adhesion and colonization. *FEBS Lett* 2016;590:3739–57.
6. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, ym. Pathogenesis, epidemiology and control of group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:431–47.
7. Barnett T, Indraratna A, Sanderson-Smith M. Secreted virulence factors of Streptococcus pyogenes. Kirjassa: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, toim. Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2022.
8. Remington A, Turner CE. The DNases of pathogenic Lancefield streptococci. *Microbiology (Reading)* 2018;164:242–50.
9. Proft T, Fraser JD. Streptococcus pyogenes Superantigens: biological properties and potential role in disease. Kirjassa: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2022, chapter 14.
10. Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent emm types among invasive GAS in Europe and North America since year 2000. *Front Public Health* 2018;6:59.
11. 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;2:402–12.
12. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, ym. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685–94.
13. Oliver J, Malliya Wadu E, Piersie N, ym. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006335.
14. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta. Helsinki: THL 2025. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/fact_ttr_cases.
15. Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, ym. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A Streptococcus disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E1768–76.
16. Beres SB, Musser JM. Contribution of exogenous genetic elements to the group A Streptococcus metagenome. *PLoS One* 2007;2:e800.
17. Beres SB, Kachroo P, Nasser W, ym. Transcriptome remodeling contributes to epidemic disease caused by the human pathogenic Streptococcus pyogenes. *mBio* 2016;7:e00403-16.
18. Kachroo P, Eraso JM, Beres SB, ym. Integrated analysis of population genomics, transcriptomics and virulence provides novel insights into Streptococcus pyogenes pathogenesis. *Nat Genet* 2019;51:548–59.
19. Smeesters PR, de Crombrugge G, Tsoi SK, ym. Global Streptococcus pyogenes strain diversity, disease associations, and implications for vaccine development: a systematic review. *Lancet Microbe* 2024;5:e181–93.
20. Steer AC, Law I, Matatolu L, ym. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009;9:611–6.
21. A-ryhmän streptokokin esiintyvyys Suomessa. Helsinki: THL 2024. <https://thl.fi/aiheet/infektioaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/a-ryhman-streptokokki/a-ryhman-streptokokin-esiintyvyys-suomessa>.
22. Li HK, Zhi X, Vieira A, ym. Characterization of emergent toxigenic M1UKStreptococcus pyogenes and associated sublineages. *Microb Genom* 2023;9:mgen000994.
23. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, ym. Invasive group A streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2012;72:1213–27.
24. Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Beres SB, Hyryläinen HL, ym. Genetic evolution of invasive emm28 Streptococcus pyogenes strains and significant association with puerperal infections in young women in Finland. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:420–7.
25. Sitkiewicz I, Green NM, Guo N, ym. Lateral gene transfer of streptococcal ICE element RD2 (region of difference 2) encoding secreted proteins. *BMC Microbiol* 2011;11:65.
26. Paspaliari DK, Sarvikivi E, Ollgren J, ym. Invasive beta-haemolytic streptococcal infections, Finland, 2006 to 2020: increase in Lancefield group C/G infections. *Euro Surveill* 2023;28:2200807.
27. Schiavolin L, Deneubourg G, Steinmetz J, ym. Group A Streptococcus adaptation to diverse niches: lessons from transcriptomic studies. *Crit Rev Microbiol* 2024;50:241–65.
28. Enkel SL, Hla TK, Wong B, ym. Searching for Strep A in the clinical environment during a human challenge trial: a sub-study protocol. *Access Microbiol* 2023;5:000650.v3.
29. Li J, Liu G, Feng W, ym. Neutrophils select hypervirulent CovRS mutants of MIT1 group A Streptococcus during subcutaneous infection of mice. *Infect Immun* 2014;82:1579–90.
30. Kilsgård O, Karlsson C, Malmström E, ym. Differential compartmentalization of Streptococcus pyogenes virulence factors and host protein binding properties as a mechanism for host adaptation. *Int J Med Microbiol* 2016;306:504–16.
31. Ijaz M, Ameen F, Alfoteih YA, ym. Dissecting Streptococcus pyogenes interaction with human. *Arch Microbiol* 2020;202:2023–32.
32. Fay K, Onukwube J, Chochua S, ym. Patterns of antibiotic nonsusceptibility among invasive group A streptococcus infections – United States, 2006-2017. *Clin Infect Dis* 2021;73:1957–64.
33. Musser JM, Beres SB, Zhu L, ym. Reduced in vitro susceptibility of Streptococcus pyogenes to β -lactam antibiotics associated with mutations in the pbp2x gene is geographically widespread. *J Clin Microbiol* 2020;58:e01993-19.
34. Ahava M, Ilmavirta H, Hakanen A, ym. Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa: Finres 2022. Helsinki: THL 2023. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-408-187-0>.
35. Nielutulehdus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen, Suomen Otolarngologiyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Kliiniset mikrobiologit ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 11.6.2020]. www.kaypahoito.fi.
36. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, ym. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:264–301.
37. Toimenpideohje A-ryhmän streptokokkitapauksiin. Helsinki: THL 2023. <https://thl.fi/aiheet/infektioaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/a-ryhman-streptokokki/toimenpideohje-a-ryhman-streptokokkitapauksiin>.
38. Ihoinfektiot. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2021 [päivitetty 15.3.2023]. www.kaypahoito.fi.
39. Saxén H, Muotiala A, Rostila T, ym. Outbreak of perianal Streptococcus pyogenes infection in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:247–9.
40. Siljander T, Karpellin M, Vähäkuopus S, ym. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. *Clin Infect Dis* 2008;46:855–61.
41. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, ym. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008;46:2359–67.
42. Kailankangas V, Vilhonen J, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, ym. Presence of Streptococcus pyogenes in the throat in invasive group A Streptococcal disease: a prospective two-year study in two health districts, Finland. *Infect Dis (Lond)* 2023;55:405–14.
43. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017;377:2253–65.
44. Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S, ym. PANDAS/PANS in childhood: controversies and evidence. *Paediatr Child Health* 2019;24:85–91.