

# Toxisches Schock-Syndrom

Claudia Schrag, Gian-Reto Kleger

Medizinische Intensivstation, Kantonsspital St. Gallen

## Quintessenz

- Beim Toxischen Schock-Syndrom (TSS) handelt es sich um ein zwar relativ seltenes, jedoch oftmals foudroyant verlaufendes Multiorganversagen mit hoher Morbidität und Mortalität.
- Pathogenetisch spielen sowohl beim Staphylokokken- als auch Streptokokken-assoziierten TSS bakterielle Exotoxine eine zentrale Rolle, welche als Superantigene agieren und dadurch rasch zu einer massiven Aktivierung des immunologischen Systems führen.
- Im klinischen Alltag sind frühe Verdachtsdiagnose/Diagnosestellung und unverzügliche Therapieeinleitung (Antibiotika, gegebenenfalls Chirurgie, intensivmedizinische Therapie des Multiorganversagens) essentiell.
- Ein kausaler Therapieansatz zur Neutralisation der Superantigenwirkung liegt gegenwärtig noch nicht vor.

## Epidemiologie

### Staphylokokken-assoziiertes TSS

Erstmalig wurde das Staphylokokken-assoziierte Toxische Schock-Syndrom (TSS) 1978 in einer pädiatrischen Fallserie beschrieben [1]. An Bedeutung gewann es aber durch das gehäufte Auftreten von menstruationsassoziierten Fällen bei jungen Frauen, welche hochabsorbierende Tampons benutzt hatten [2]. Daten aus den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zeigten zwischen 1979 und 1996 nicht nur eine Abnahme der Inzidenz dieser Fälle, sondern auch eine deutliche Reduktion der Mortalität (5,5–1,8%). Demgegenüber blieb die Inzidenz des nichtmenstruationsassoziierten TSS konstant, ebenso dessen Letalität (6–8,5%) [3].

### Streptokokken-assoziiertes TSS

1987 wurde ein ähnliches Syndrom im Zusammenhang mit einer durch *Streptococcus pyogenes* (Gruppe-A-Streptokokken, GAS) verursachten Infektion beschrieben. Seither wurde es bei Infektionen mit GAS zunehmend diagnostiziert. Studien aus Australien, Dänemark und den USA sowie die Strep-EURO-Studie belegten eine Inzidenz dieses TSS von 5 bis 14% bei Patienten und Patientinnen mit GAS [4–7]. Besonders häufig trat es bei tiefen Weichteilinfekten auf. Bei nekrotisierender Faszitis kam es in 50% der Fälle vor. Die 7-Tage-Mortalität des GAS-assoziierten TSS in der Strep-EURO-Studie betrug 44%.

rielle Exotoxine eine zentrale Rolle. Diese Exotoxine agieren als sogenannte Superantigene, welche zu einer massiven T-Zellaktivierung und zu einer enormen Zytokinproduktion führen. Hierbei wird die konventionelle T-Zell-Aktivierung umgangen (Antigenfragmente werden von antigenpräsentierenden Zellen über spezifische Bindungsstellen an den MHC-II-Molekülen präsentiert, es kommt zur Aktivierung derjenigen T-Zellen, welche diesen MHC-II-Antigen-Komplex erkennen). Die sogenannten Superantigene können direkt, ohne vorhergehende Aufspaltung, simultan an die MHC-II-Moleküle der antigenpräsentierenden Zellen sowie an die variablen Stellen der Rezeptoren der T-Zellen binden. Im Gegensatz zum klassischen Aktivierungsvorgang, welcher zur Aktivierung von <1% der T-Zellen führt, können via Superantigene bis zu 20–30% der T-Zellen aktiviert werden. Dies trägt dazu bei, dass es zu einer NF- $\kappa$ B vermittelten lawnenartigen Freisetzung von Zytokinen durch die aktivierten T-Zellen (Lymphotoxin  $\alpha$ , IL-2, Interferon  $\gamma$ ) und durch die aktivierten Makrophagen (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) kommt. Verschiedene Exotoxine sind für die TSS verantwortlich. Mehr als 90% der durch *S. aureus* bedingten menstruationsassoziierten TSS sowie 40–60% der nichtmenstruationsassoziierten TSS werden durch Staphylokokken-Schock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) verursacht, die übrigen meist durch Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB).

Bei den durch GAS verursachten Fällen spielt das M-Protein M1, welches neben möglichen (allerdings teilweise umstrittenen) Superantigeneigenschaften auch über antiphagozytäre Eigenschaften verfügt, eine wesentliche Rolle. Überdies können die Exotoxine A–C eine Rolle spielen. Da die Exotoxine die Expression von Toll-like-Rezeptor-2 (TLR-2) und besonders TLR-4 fördern, verstärkt sich die Aktivierung des Immunsystems durch das gleichzeitige Vorhandensein von Endotoxinen gramnegativer Keime. Da nicht alle Erkrankten mit toxinproduzierenden Staphylokokken- oder GAS-Infektionen ein TSS entwickeln, muss die Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem Pathogen eine wichtige Rolle spielen. Ein wichtiger Faktor stellt das Vorhandensein oder das Fehlen von Antikörpern gegen die Superantigene dar. Rezidivierende TSS sind möglich, da v.a. TSST-1 die Aktivierung der B-Zellen unterdrückt. Genetische Faktoren und Östrogene beeinflussen das durch Superantigene ausgelöste Ausmass der Immunreaktion. Frauen entwickeln eine deutlich stärkere Immunreaktion.

## Klinik

Die klinische Manifestation des TSS ist üblicherweise charakterisiert durch eine akut auftretende, rasch progre-



Claudia Schrag

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Pathophysiologie

Sowohl in der Pathogenese des Staphylokokken- wie auch des Streptokokken-assoziierten TSS spielen bakte-

**Tabelle 1. Staphylokokken-assoziiertes TSS: klinische Diagnosekriterien.**

- 1 Fieber >38,9 °C
- 2 Hautausschlag: diffuse, makuläre Erythrodermie
- 3 Desquamation: 1–2 Wochen nach Krankheitsbeginn (speziell Handflächen und Fusssohlen)
- 4 Hypotension: Blutdruck systolisch <90 mm Hg beim Erwachsenen
- 5 Multisystembeteiligung (3 oder mehr)
  - Gastrointestinal: Erbrechen oder Durchfall bei Erkrankungsbeginn
  - Muskulär: schwere Myalgien oder CK-Erhöhung
  - Schleimhaut: Hyperämie vaginal, oropharyngeal, Konjunktiven
  - Renal: Erhöhung von Harnstoff oder Kreatinin zweifach der Norm
  - Hepatisch: Erhöhung Gesamtbilirubin zweifach der Norm
  - Hämatologisch: Thrombozyten <100 G/l
  - ZNS: Desorientierung, Bewusstseinsveränderungen ohne fokal-neurologische Ausfälle
- 6 Negative Resultate folgender Tests, falls durchgeführt:
  - Blut, Rachen
  - Liquorkulturen (Blutkulturen können positiv auf *S. aureus* sein)
  - Rocky Mountain spotted fever, Leptospirose, Masern

Mögliches TSS: fünf der sechs Punkte erfüllt

Bestätigtes TSS: alle sechs Punkte erfüllt

diente systemische entzündliche Reaktion (SIRS) mit schwerer Hypotonie und fortschreitendem Multiorganversagen.

Bei dem im Rahmen einer Staphylokokkeninfektion auftretenden TSS sind meist gesunde Personen betroffen, welche akut über grippeartige Symptome mit Fieber, Myalgien und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen sowie wässrige Durchfälle klagen. Die klinischen Manifestationen vom menstruations- und nichtmenstruationsassoziiertem TSS sind identisch. Bei bis zu 95% der Patientinnen manifestiert sich das menstruationsassoziierte TSS noch während der Monatsblutung [8]. Bei Erkrankten mit nichtmenstruationsassoziiertem TSS handelt es sich nicht selten um eine nosokomiale Infektion. Bei postoperativen Erkrankungen manifestieren sich die Symptome klassischerweise in den ersten beiden postoperativen Tagen.

Die Hypotonie führt zu Gewebsminderperfusion und Organversagen und wird analog zu einem septischen Schock durch einen Abfall des systemischen Gefässwiderstands sowie einen Verlust des intravaskulären Volumens bei einem Kapillarleck verursacht. Verschiedene Formen von Hautmanifestationen können beobachtet werden. Oft tritt zu Beginn der Erkrankung eine diffuse Erythrodermie auf, welche sowohl Haut als auch Schleimhäute umfasst. Diese Rötung, welche häufig nur diskret und flüchtig ist, spart weder Handflächen noch Fusssohlen aus und ist bei postoperativen Fällen etwas ausgeprägter im Bereich der chirurgischen Wunde. Seltener können bei schwerer verlaufenden Erkrankungen auch oberflächliche Ulzerationen auf den Schleimhäuten sowie Petechien und Blasen entstehen.

Ein makulopapulöses Exanthem ein bis zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung sowie die charakteristische Desquamation von Hand- und Fusssohlen nach etwa drei Wochen sind Spätmanifestationen an der Haut. In selteneren Fällen können Patienten auch Nägel und Haare verlieren.

Im Rahmen des Multiorganversagens können alle Organe in den Krankheitsverlauf involviert sein. Die klinisch häufig schweren Myalgien können mit ausgeprägten CK-Anstiegen einhergehen. Ein akutes Nierenversagen – meist gemischt prärenal wie renal bedingt – und entsprechende

metabolische Abnormitäten treten häufig auf. Die vielfach bereits zu Beginn der Erkrankung imponierende Enzephalopathie mit Desorientierung und Verwirrungszuständen ist beim nichtmenstruationsassoziierten TSS oftmals ausgeprägter. Teilweise treten epileptische Anfälle auf, und ein Hirnödem kann sich entwickeln.

Im Unterschied dazu sind beim GAS-assoziierten TSS grippeartige Prodromalsymptome selten. Die Leitsymptome sind Schmerzen, welche insbesondere Weichteilgewebe der Extremitäten betreffen [9]. Im Verlauf kommt es zu lokalen Infektionszeichen mit Schwellung und Erythem sowie Fortschreiten zu einer nekrotisierenden Faszitis, Myositis oder Zellulitis. Der Verlauf und das Multiorganversagen sind typischerweise schwerer als bei Staphylokokken-assoziiertem TSS. Eine renale Dysfunktion liegt bei fast allen Erkrankten bereits in den ersten Tagen vor, und nicht wenige davon sind auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen. Ein ARDS entwickelt sich bei bis zu 55% der Erkrankten [9].

## Diagnose

Beim Staphylokokken-assoziierten TSS wird die Diagnose gemäss den CDC-Kriterien gestellt, siehe Tab. 1 [10]. Während beim überwiegenden Anteil der Patienten *S. aureus* von Schleimhäuten oder Wunden isoliert (und bei Bedarf entsprechend auf Toxinproduktion getestet) werden kann, wird der Keim nur selten (ca. 5% der Fälle) in Blutkulturen nachgewiesen [11]. Weitere Laborabnormitäten reflektieren in erster Linie den Schockzustand sowie das Multiorganversagen.

Analog dazu bestehen auch für das GAS-assoziierte TSS diagnostische Richtlinien, welche von der *Working Group on Severe Streptococcal Infections* etabliert wurden, siehe Tab. 2 [12]. Im Gegensatz zum Staphylokokken-assoziierten TSS wird hierbei ein Erregernachweis in einem ansonsten üblicherweise sterilen Körperbereich gefordert. Mittels Blutkulturen gelingt in bis zu 60% der Fälle der Nachweis von GAS [13].

## Behandlung

Da es sich beim TSS um ein foudroyant verlaufendes Krankheitsgeschehen mit hoher Morbidität und Mortalität handelt, sind frühzeitige Erkennung und unverzügliche Therapiemassnahmen von entscheidender Bedeutung. Hierbei muss ein multidisziplinärer Therapieansatz (Intensivmedizin, Infektiologie, Chirurgie) rund um die Uhr gewährleistet sein und der Patient oder die Patientin frühzeitig in eine entsprechende Klinik verlegt werden.

Der Grossteil der therapeutischen Massnahmen ist rein supportiv und entspricht den Basismassnahmen, welche bei einem septischen Schock ergriffen werden. Sie umfassen die Verabreichung von ausreichend Volumen, den Einsatz von Vasopressoren und von Organsystem-unterstützenden Massnahmen (mechanische Beatmung, Nierenersatztherapie, Ernährung etc.).

Unabdingbar ist eine sofortige und gründliche Suche nach einem Infektfokus. Eine nekrotisierende Faszitis oder Myositis stellt einen chirurgischen Notfall dar und verlangt nach einem unverzüglichen Debridement. Als potentielle Infektquellen müssen auch chirurgische Wunden betrach-

**Tabelle 2. Streptokokken-assoziiertes TSS: klinische Diagnosekriterien.**

1 Isolation von Gruppe-A-Streptokokken aus:
a) Normalerweise sterilen Flüssigkeiten (Blut, Liquor, Peritonealflüssigkeit, Gewebebiopsie)
b) Nichtsteriler Quelle: Rachen, Sputum, Vagina
2 Klinische Zeichen:
a) Hypotonie: Blutdruck systolisch <90 mm Hg beim Erwachsenen
b) Zwei oder mehr der folgenden Befunde:
– Niereninsuffizienz (Kreatinin >177 µmol/l)
– Koagulopathie: Thrombozyten <100 G/l oder disseminierte intravasale Gerinnung
– Hepatische Beteiligung: ASAT, ALAT oder Gesamtbilirubin zweifach der Norm erhöht
– ARDS
– Generalisierter, erythematöser makulärer Hautausschlag
– Weichteilnekrose (inklusive nekrotisierender Faszitis, Myositis oder Gangrän)
Mögliches TSS: Kriterien 1b und 2 (a und b) erfüllt bei fehlender anderweitiger Krankheitsursache
Bestätigtes TSS: Kriterien 1a und 2 (a und b)

tet werden, auch wenn lokal keine klassischen Entzündungszeichen vorliegen. Ebenso müssen bei Frauen eine vaginale Untersuchung vorgenommen und gegebenenfalls vorhandene Fremdkörper entfernt werden.

Bezüglich antibiotischer Therapie existieren keine Daten aus kontrollierten Studien. Die vorliegenden Empfehlungen basieren auf Tierstudien, In-vitro-Untersuchungen, theoretischen Prinzipien und Fallserien. Ziel der antibiotischen Behandlung ist eine Reduktion der Bakterienzahl und der Exotoxinproduktion. Solange der verursachende Keim nicht bekannt ist, sollten sowohl *S. aureus* (je nach lokaler Resistenzsituation auch MRSA) sowie GAS abgedeckt sein. Neben einem Betalaktam sollte, insbesondere bei den GAS-Infektionen, zusätzlich ein Lincosamid (Clindamycin) eingesetzt werden [14]. Zwar sind GAS in der Regel empfindlich gegenüber Betalaktam-Antibiotika, doch zeigte sich bei Erkrankungen mit hoher Bakterienkonzentration eine schlechtere bakterizide Wirkung. Verminderte oder fehlende Expression verschiedener penicillinbindender Proteine in der stationären Wachstumsphase der GAS werden als verantwortlich für die verminderte Betalaktam-Wirksamkeit betrachtet. Bei *S. aureus* könnten überdies subinhibitorische Betalaktam-Konzentrationen via mRNA-Induktion zu erhöhter Toxinproduktion führen. Im Gegensatz hierzu wird durch Lincosamide die Translation der Toxingene unterdrückt [15].

Clindamycin ist bakteriostatisch, damit unabhängig von der bakteriellen Wachstumsphase, und inhibiert die Toxin-

synthese (sowohl von *S. aureus* als auch GAS). Es erleichtert auch via Hemmung des antiphagozytären M-Proteins die Phagozytose von GAS. Beim MRSA-induziertem TSS scheint eine Therapie mit Linezolid der Behandlung mit Vancomycin überlegen zu sein, da Linezolid neben seiner bakteriostatischen Wirkung auf Staphylokokken auch eine Reduktion der bakteriellen Toxinsynthese bewirkt. Über die Dauer der antibiotischen Therapie liegen keine klinischen Studien vor.

Zusätzliche therapeutische Optionen des TSS sind die Verabreichung von intravenösen Immunglobulinen sowie die hyperbare Sauerstofftherapie.

Intravenös verabreichte polyspezifische Immunglobuline (IVIG) können über verschiedene Ansatzpunkte einen Einfluss auf den Verlauf des TSS haben. Hierunter fallen Toxinneutralisation, Hemmung der T-Zell-Proliferation sowie Blockierung anderer möglicher Faktoren wie TNF- $\alpha$  und IL-6. Verschiedene Fallberichte suggerieren ein verbessertes Überleben beim GAS-assoziierten TSS. Eine multizentrische randomisierte plazebokontrollierte Studie wies einen Trend zu niedrigerer Mortalität auf [16]. Die Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Eine andere Studie zeigte, dass Staphylokokken-Superantigene durch IVIG nicht gleich effizient wie Streptokokken-Superantigene gehemmt werden und somit möglicherweise eine höhere IVIG-Dosis benötigen [17].

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage können keine starken Empfehlungen bezüglich des Einsatzes von IVIG gemacht werden. In Anbetracht des hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und der niedrigen Komplikationsrate scheint die Verabreichung von IVIG allerdings gerechtfertigt zu sein. Der Einsatz von hyperbarer Sauerstofftherapie wurde bislang nur vereinzelt (insbesondere im Zusammenhang mit nekrotisierender Faszitis) beschrieben, es liegen noch keine Studienresultate vor.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Gian-Reto Kleger  
Medizinische Intensivstation  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Strasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
[gian-reto.kleger@kssg.ch](mailto:gian-reto.kleger@kssg.ch)

**Empfohlene Literatur**

– Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:281–90.  
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

**CME [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)**

1. Eine 64-jährige Patientin wird aufgrund akuter AZ-Verschlechterung hospitalisiert. Seit knapp 24 Stunden bestehen Fieber bis 38,8 °C sowie schwere muskuläre Schmerzen im Bereich des linken Unterschenkels. Im klinischen Untersuch zeigen sich eine somnolente, desorientierte Patientin, hypoton mit BD 85/40 mm Hg, sowie eine ausgeprägte Rötung, Schwellung und Dolenz des linken Unterschenkels. Was ist bezüglich Therapie falsch?

- A Antibiotische Therapie nach Abnahme mikrobiologischer Kulturen.
- B Optimierung des Kreislaufs durch Volumensubstitution und bei Bedarf Vasoaktiva.
- C Chirurgische Evaluation bezüglich Weichteilinfekt aufgrund schlechten AZ und erhöhten Operationsrisikos vorerst nicht indiziert.

- D Verlegung in ein Zentrumsspital mit einer Intensivstation.
- E Immunglobuline sind eine mögliche therapeutische Option.

2. Toxisches Schock-Syndrom: Welche Aussage ist falsch?

- A Eine spezifische Therapie zur Unterdrückung der Superantigenaktivität steht gegenwärtig noch nicht zur Verfügung.
- B Niereninsuffizienz, hepatische Beteiligung, Gerinnungsstörungen sind häufig.
- C Der Erregernachweis via Blutkulturen gelingt beim durch Staphylokokken hervorgerufenen TSS nur selten.
- D Bei Patienten ohne Komorbiditäten kann ein abwartendes therapeutisches Vorgehen gewählt werden.
- E Eine schwere respiratorische Beeinträchtigung im Sinne eines ARDS kann den Krankheitsverlauf komplizieren.

# Toxisches Schock Syndrom (Toxic Shock Syndrome, TSS) / Syndrome de choc toxique

## Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet* 1978; 2:1116.
- 2 Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, LaVenture M. Toxic-shock syndrome. Epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med* 1980; 303:1429.
- 3 Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:807.
- 4 O'Grady KA, Kelpie L, Andrews RM, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. *Med J Aust* 2007; 186: 565–69.
- 5 Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 79–86.
- 6 O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45: 853–62.
- 7 Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2359–67.
- 8 Davis JP, Osterholm MT, Helms CM, et al. Tri-state toxic-shock syndrome study. II. Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis* 1982; 145: 441–48.
- 9 Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-10):39.
- 11 Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J* 2005; 35 (suppl 2): S106–19.
- 12 Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269:390.
- 13 Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 133–36.
- 14 Annane D, Clair B, Salomon J. Managing toxic shock syndrome with antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1701–10.
- 15 Stevens DL, Yongsheng M, Salmi D, McIndoo E, Wallace R, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in Methicillin-sensitive and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Inf Dis* 2007; 195:202-11

16 Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 333–40.

17 Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 836–42.