

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190673

# Toksisk shock-syndrom

Niklas Schurmann Hansen<sup>1</sup>, Steffen Leth<sup>2</sup> & Lars Toft Nielsen<sup>2</sup>

1) Anæstesiologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V11190673

### HOVEDBUDSKABER

- Toksisk shock-syndrom skønnes at være underdiagnosticeret. Sygdommen skal have in mente ved kvalme, opkastninger, erytem, konjunktivitis, hudafskalning og septisk shock uden oplagt ætiologi.
- Diagnosen stilles ved kliniske, biokemiske og mikrobiologiske fund.
- Behandlingen består af betalactampenicillin, clindamycin og immunglobulin.

Toksisk shock-syndrom (TSS) er en livstruende tilstand, som skyldes infektion med superantigen (Sag)-producerende *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*. *S. aureus*-udløst TSS blev første gang beskrevet i 1978, mens streptokokudløst TSS første gang rapporteredes i 1987 [1, 2]. TSS er en alvorlig sygdom med høj mortalitet. Trods en højere mortalitet end og sammenlignelig incidens med meningokoksepsis har sygdommen ikke fået samme opmærksomhed og er formentlig underdiagnosticeret [3, 4]. Hurtig diagnostik og korrekt behandling er afgørende for at sænke morbiditeten og mortaliteten.

### EPIDEMIOLOGI

#### Staphylococcus aureus-udløst toksisk shock-syndrom

*S. aureus*-udløst TSS kan inddeles efter indgangsport. En tredjedel er relateret til menstruation og tamponbrug, mens to tredjedele er relateret til en anden indgangsport, ofte hud, slimhinde eller kirurgiske sår [5]. Incidensen af *S. aureus*-udløst TSS var højest i 1980'erne pga. brugen af højabsorberende tamponer. I denne periode var incidensen i amerikanske opgørelser 6,2-12,3/100.000 pr. år [6]. I takt med ændring i tamponbrug og anbefalinger i brugen heraf er incidensen faldet til 0,5/100.000 pr. år [7]. Risikoen for udvikling af menstruel TSS (MTSS) øges med antallet og brugsvareigheden af tamponer samt med brugen af højabsorberende tamponer [8]. Nonmenstruel TSS (NMTSS) skyldes enhver primær infektion med toksinproducerende *S. aureus*, herunder brud i hudbarrieren, kirurgiske sår, brandsår, hud- og bløddelsinfektioner samt

traumer. Ofte finder man ikke indgangsporten [3]. Mortaliteten er for MTSS < 5% og for NMTSS 22% [5, 7].

### Streptococcus pyogenes-udløst toksisk shock-syndrom

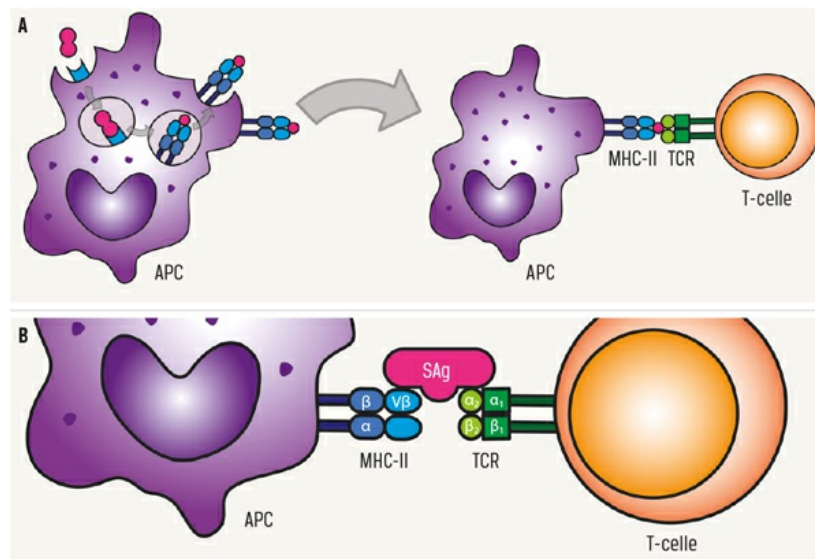
TSS, der er relateret til *S. pyogenes*, kan ramme alle – dog er patienter, der er immunkompromitterede eller har hjerte-kar-sygdom, i øget risiko [7, 9]. Incidensen er 0,4/100.000 pr. år, danske tal viser dog en højere incidens på 2,6/100.000, stigende med alderen [10]. Mortaliteten er 30-70% og dermed højere end for *S. aureus*-udløst TSS. Dette kan skyldes, at patienterne er mere komorbide, og flere har sepsis [7, 9]. Dette understøttes af, at mortaliteten blandt børn er væsentligt lavere end blandt voksne [11, 12].

### PATOFYSIOLOGI

Der er identificeret 24 *Staphylococcus*-SAg og 12 *Streptococcus*-SAg. De mest almindelige er toksisk shock-syndrom-toksin-1 (TSST-1), enterotoksin B og C, streptococcal mitogenic exotoksin Z og streptococcal pyrogenic exotoksin A, B, C, F, G og J [9]. Normalt optages antigener (Ag) af antigen-præsenterende celler (APC). Ag nedbrydes i lysosomer til peptidfragmenter, som præsenteres til T-cellerne på major histocompatibility complex-II (MHC-II) (Figur 1A) [3]. T-cellerne aktiveres kun, hvis de genkender Ag. T-celle-receptoren (TCR) består af en  $\alpha$ - og en  $\beta$ -subunit.  $\beta$ -subuniten består proksimalt af en konstant del og distalt af en variabel (V) del, kaldet V $\beta$ . V $\beta$  bindes til peptid-MHC-komplekset. SAg omgår den normale antigenpræsentation og bindes direkte på MHC-II på den APC og V $\beta$  (Figur 1B) [9]. Bindingen mellem SAg og V $\beta$  skaber en klonal ekspresion af T-celler, der udtrykker netop denne V $\beta$ . Ag-præsentation aktiverer normalt 0,01% af de cirkulerende T-celler, hvorimod bindingen mellem SAg og TCR kan aktivere 20-30% [13]. Denne aktivering skaber en cytokinstorm med massiv ekspresion af proinflammatoriske mediatorer. Fra T-cellerne lymfotoksin- $\alpha$ , interleukin-2 og interferon- $\gamma$  og fra APC tumornekrosefaktor (TNF), interleukin-1 $\beta$  og interleukin-6. Alle inducerer feber og interleukin-1 også muskelproteolyse [3, 14]. Klassiske infektionstegn kan være sparsomme, da SAg via overproduktion af TNF hæmmer makrofaginfiltrationen i det inficerede område. Produktionen af SAg er underlagt en kompleks regulatorisk genkontrol, der kan påvirkes af bl.a. pH-værdi, temperatur, ilttension og nedbrydningsprodukter fra hæmoglobin [15]. Ydermere har TSST-1 direkte effekt på karrene og skaber kapillærlækage og hypotension. 5-50% af *S. aureus* kan skabe TSST-1. Mere end 90% af patienterne med MTSS er *S. aureus*-TSST-1-producerende, mens det for NMTSS er 60-75% [8]. Et studie fra Wisconsin viste, at over 90% af befolkningen var seropositive for TSST-1 ved 25-årsalderen. TSS med TSST-1 rammer stort set kun de 10% af befolkningen, som ikke har udviklet immunitet mod TSST [8, 16]. 50% af de patienter, der rammes af TSS, serokonverterer ikke og er i øget risiko for en ny episode med TSS [17]. Omkring en tredjedel af patienterne med MTSS rammes af gentagne tilfælde af MTSS [18]. Mulige forklaringer på den manglende udvikling af immunitet er, at toksinet skaber en midlertidig immunsupprimeret

tilstand, hvor dannelsen af anti-TSST-1 inhiberes. Det Sag-medierede cytokinrespons aktiverer ikke Th-2-celler, hvormed B-cellerne ikke prolifererer og differentierer. Det er også velkendt, at høje koncentrationer af TSST-1 inducerer B-celle-apoptose [3, 17].

**FIGUR 1** / A. Antigen optages i APC, nedbrydes i lysosomet til peptidfragmenter og præsenteres på overfladen af APC. Ved binding og genkendelse af TCR, aktiveres T-cellen. B. SAg bindes direkte til MHC-II på den APC og V $\beta$ -regionen af TCR og omgår den normale præsenteringsproces.



APC = antigenpræsenterende celle; MHC-II = major histocompatibility complex II; SAg = superantigen; TCR = T-cellerceptor.

## KLINISK PRÆSENTATION OG DIAGNOSTIK

### Staphylococcus aureus-udløst toksisk shock-syndrom

*S. aureus*-udløst TSS viser sig ofte som en influenzalignende prodromal fase med feber, gastrointestinale symptomer (opkastninger og diarré), slimhindeinvolvering, nyre-/leverpåvirkning og myalgier samt neurologiske symptomer (konfusion, hovedpine, hallucinationer, agitation/irritabilitet) [8]. De kliniske tegn er ens for MTSS og NMTSS i de fleste tilfælde. Dog udvikler patienter med NMTSS tidligere feber og udslæt samt hyppigere neurologiske symptomer og nyrepåvirkning end patienter med MTSS. Efter symptomdebut progredierer sygdommen hurtigt. Kombinationen af hypotension og den direkte effekt af toksiner/cytokiner resulterer i svær multiorgansvigt, der indsætter 8-12 timer efter symptomdebut [8]. Myalgien skyldes muskelinvolvering, og der ses rbdomyolyse med forhøjede niveauer af muskelenzymer.

Klassisk udvikles der et diffust erytem, som udgår fra thorax og spredes til ekstremiteterne, særligt inkluderes fodsålerne og håndfladerne, hvilket rejser mistanken om TSS [7]. Ydermere forekommer der konjunktival, orofaryngeal og vaginal hyperæmi/hæmoragi, især hvis mucosamembranen er koloniseret med toksinproducerende *S. aureus* [8]. Karakteristisk er

afskalning af huden, særligt på hænder og fødder, hvilket ses 10-21 dage efter symptomdebut. Efter 4-16 uger kan der opstå hårtab og ændret neglevækst pga. forstyrrelse i metabolismen og keratiniseringen af hår og negle. Dette normaliseres efter 5-6 måneder [8]. Diagnosen stilles via kliniske, biokemiske og mikrobiologiske kriterier som fremgår af Tabel 1. Sygdommen er formentlig underdiagnosticeret, da en del patienter først opfylder kriterierne retrospektivt eller endog aldrig, hvorfor sygdommen må have in mente hos patienter, der har sepsis uden oplagt ætiologi [7, 19].

**TABEL 1 /** Diagnostiske kriterier for *Staphylococcus aureus*- og *Streptococcus pyogenes*-toksisk shock-syndrom [7].

Species	Kliniske kriterier	Laboratoriekriterier	Klassifikation
<i>S. aureus</i>	Feber > 38,9 °C Diffust makulært erytem Afskalning af huden 1-2 uger efter udslæt Hypotension, systolisk blodtryk < 90 mmHg Multiorganinvolvering: Gastrointestinal: opkast eller diarré Muskulær: muskelsmerter eller CK-konc. > 2 × NG Mucosamembraner: vaginal, orofaryngeal eller konjunktival hyperæmi Renal: Cr-konc. > 2 × NG Lever: bilirubin-, ALAT- eller ASAT-konc. > 2 × NG Hæmatologi: trombocytconc. < 100 × 10 <sup>9</sup> /l CNS: forvirring, desorientering uden fokale udfald	Dyrkninger uden vækst fra: blod, svælg Cerebrospinalvæske: blod kan være positiv for <i>S. aureus</i> Negativ for Rocky Mountain spotted fever, leptospirose og mæslinger	Sandsynlig: laboratoriekriterier og ≥ 4 kliniske kriterier er opfyldt Bekræftet: laboratoriekriterier, alle 5 kliniske kriterier er opfyldt og afskalning af huden
<i>S. pyogenes</i>	Sygdom med nedenstående kliniske manifestationer inden for de første 48 t. Hypotension, systolisk blodtryk < 90 mmHg Multiorgansvigt, ≥ 2 af flg.: Nyre: Cr-konc. > 2 × NG Hæmatologisk: trombocytconc. < 100 × 10 <sup>9</sup> /l eller DIC Lever: bilirubin-, ALAT- eller ASAT-konc. > 2 × NG Lunge: ARDS Generaliseret erytematøst makulært: udslæt, kan være med afskalning Bløddelsnekrose, NF, myositis, gangræn	Positiv dyrkning af gruppe A-streptokokker	Sandsynlig: opfylder de kliniske kriterier med fravær af anden ætiologi og fund af gruppe A-streptokokker fra et usterilt område Bekræftet: opfylder de kliniske kriterier og fund af gruppe A-streptokokker fra et sterilt område

ALAT = alaninaminotransferase; ARDS = akut respiratorisk distress-syndrom; ASAT = aspartataminotransferase; CK = kreatinkinase; CNS = centralnervesystemet; Cr = kreatin; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; konc. = koncentration; NF = nekrotiserende fasciitis; NG = normal grænse.

### Streptococcus pyogenes-udløst toksisk shock-syndrom

Symptomerne og de kliniske tegn ligner dem ved *S. aureus*-TSS, initialt med influenzalignende symptomer. *S. pyogenes*-udløst TSS skyldes som oftest en invasiv infektion, f.eks. en bløddelsinfektion som nekrotiserende fasciitis, cellulitis eller myositis med smerter ude af proportion med den kliniske tilstand, men ses også ved pneumoni, peritonitis, osteomyelitis og myometris [3, 9]. Patienterne med *S. pyogenes*-udløst TSS udvikler sjældnere udslæt end patienterne med *S. aureus*-udløst TSS, og det er af mere skarlatiniform type, ofte med vesikler, blistre og bullae [7]. Diagnosen stilles ved en kombination af kliniske, biokemiske og mikrobiologiske kriterier som ses i Tabel 1. Modsat *S. aureus*-udløst TSS, hvor kun 5% af bloddyrkningerne er positive, er op til 90% af dyrkningerne positive ved *S. pyogenes*-udløst TSS. Dette kan bekræfte diagnosen [3, 20].

**TABEL 2 /** Antimikrobiel behandling af toksisk shock-syndrom [3, 8].

TSS-agens	Behandling	Varighed af i.v.-antibiotika-behandling, dage
Empirisk behandling af mulig TSS	Meropenem 1 g × 3 Clindamycin 600 mg × 3 Evt. IVIG 1 g/kg <sup>a</sup>	10-14 <sup>c</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Meticillinsensitiv	Dicloxacillin/oxacillin 2 g × 6 <sup>b</sup> Clindamycin 600 mg × 3 Evt. IVIG 1 g/kg <sup>a</sup>	10-14 <sup>c</sup>
Meticillinresistent	Vancomycin 15-20 mg/kg × 3 Clindamycin 600 mg × 3 Evt. IVIG 1 g/kg <sup>a</sup>	10-14 <sup>c</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Dicloxacillin/oxacillin 2 g × 6 <sup>b</sup> Clindamycin 600 mg × 3 Evt. IVIG 1 g/kg <sup>a</sup>	10-14 <sup>c</sup>

TSS = toksisk shock-syndrom; i.v. = intravenøs; IVIG = intravenøst givet immunglobulin.

a) 1 g/kg på dag 1, 0,5 g/kg på dag 2 og 3.

b) Ved penicillinallergi anvendes vancomycin.

c) Hvis ingen tegn til endokarditis, ingen fremmedlegemer, og followupbloddyrkn timer er negative.

## BEHANDLING

I den initiale fase, hvor den mikrobielle organisme er ukendt, påbegyndes der bredspektret antibiotisk behandling efter gennemdyrkning [3]. Utilstrækkelig antibiotisk behandling hos patienter med septisk shock øger dødeligheden 1,4-8 gange [21, 22]. Ofte vil der være behov for stabiliserende behandling på en intensivafdeling med væskeresuscitation, brug af vasopressor, inotropika og mekanisk ventilation [3]. Grundig fokussjagt er vigtig, herunder med billeddiagnostik. Ved et inficeret sår bør der foretages kirurgisk debridement. Sår efter kirurgi bør også mistænkes som indgangsport, selvom de fremstår upåfaldende. Abscesser skal dræneres. Ved lav tærskel skal der foretages gynækologisk undersøgelse med fjernelse af fremmedlegemer (tampon og spiral) [3, 8, 19]. Valget af antibiotisk behandling beror på in vitro-studier. Der findes ikke kliniske studier, hvor man har sammenlignet antibiotiske behandlinger ved TSS.

Behandlingen har tre mål, at: 1) dræbe bakterier, 2) reducere de levende bakteriers produktion af eksotoksin og 3) inaktivere de allerede cirkulerende toksiner. For nuværende anbefales brug af betalactampenicillin i kombination med clindamycin og evt. intravenøst givet immunglobulin (IVIG) (Tabel 2). Penicilliner inhiberer syntesen af bakteriernes cellevæg og virker bakteriocid [9]. Som empirisk behandling ved mistanke om TSS bør man vælge meropenem. Hvis den kliniske diagnose efterfølgende bekræftes mikrobiologisk, kan antibiotikabehandlingen smalnes ind i henhold til resistenssvar. Ved mistanke om infektion med methicillinresistent *S. aureus* (MRSA) bør der tillægges vancomycin, indtil MRSA-infektionen er be- eller afkræftet. Såfremt MRSA-TSS bekræftes, kan meropenem seponeres [8]. Det anbefales at give mindst 10-14 dages intravenøs

antibiotikabehandling, da der er rapporteret om tilbagefald efter otte dage [8]. Clindamycin er et bakteriostatisk antibiotika, som binder reversibelt til 50S-subunit på bakteriernes ribosomer og forhindrer dannelsen af 70S-ribosomalkomplekset. Herved hæmmes bakteriernes proteinsyntese og dermed syntesen af SAg [9]. Overlevelsen øges ved brug af betalactamantibiotika og clindamycin i kombination [23, 24]. IVIG udvindes fra bloddonationer og består primært af immunglobulin G. IVIG binder og inaktiverer cirkulerende SAg, hvorved cytokinstormen dæmpes. Et studie har vist, at overlevelsen øges med 37% ved denne behandling [7, 23]. Den kliniske brug er dog kontroversiel. Pga. sygdommens sjældenhed findes der kun få studier med mennesker, hvorfor der ikke foreligger nogle retningslinjer. IVIG kan dog overvejes hos patienter med TSS. Brugen af steroid i behandlingen af TSS er omdiskuteret. In vitro-studier har vist, at dexamethason inhiberer den TSS-1-medierede cytokinproduktion [25]. Enkelte kasuistiske rapporter har vist mulig gavnlige effekt af steroid, dog viste et retrospektivt case-kontrol-studie ingen reduktion i mortalitet, og p.t. har steroid ingen plads i behandlingen af TSS [8, 26, 27].

## SMITTESPREDNING

Det er velkendt, at der er en øget risiko for invasiv gruppe A-streptokokinfektion hos tætte kontakter til den primært smittede [19]. Studier har vist en øget risiko på 151 gange hos husstandskontakter end hos baggrundsbefolkningen [28]. Smitterisikoen er størst i de første 30 dage af infektionen, og flest smittes i løbet af de første syv dage. Det er fortsat uklart, om man skal give antibiotika profylaktisk til husstandskontakter. Internationalt findes der forskellige guidelines. I USA anbefales profylaktisk behandling af husstandskontakter med øget infektionsrisiko, i England anbefales profylakse til mor og barn, hvor den ene udvikler sygdom, og i Canada anbefales profylakse til husstandskontakter. Der foreligger endnu ingen randomiserede studier, hvorfor primær antiobiotisk profylakse ved TSS er kontroversiel. I Danmark findes der ingen retningslinjer på området. En fremtidig profylaktisk behandling kunne være en streptokokvaccine [29].

## SEKUNDÆR INFEKTION

Patienter med MTSS anbefales at undlade at benytte tamponer fremover. På trods heraf får nogle sekundære tilfælde. Kvinder, der har haft gentagne episoder af TSS på trods af ophør med tamponbrug, er forsøgt behandlet med antibiotika under menstruationen eller med kombinerede østrogen-progestagen-antikonceptiva. Effekten af disse tiltag er ikke veldokumenteret [8]. Gentagne NMTSS er svære at forebygge, da de formentlig skyldes brud på hudbarrieren og kolonisering med enterotoksinproducerende *S. Aureus* [8].

## KONKLUSION

TSS er en livsfarlig infektion med stafylokokker eller streptokokker, som via produktion af SAg

kan omgå immunforsvaret. Der er ingen paraklinisk test, hvormed man kan skelne TSS fra andre infektioner med *S. aureus* og *S. pyogenes*. Sygdommen bør have in mente hos patienter med septisk shock af ukendt ætiologi. Udtalte gastrointestinale symptomer, konjunktivitis, erytem og hudsafskalning er kardinalsymptomer. Grundig forståelse af patofysiologien, tidlig diagnostik og aggressiv, målrettet antibiotisk behandling er essentiel for at nedbringe sygdommens høje morbiditet og mortalitet. Vi anbefaler en trestofbehandling bestående af betalactamantibiotika, clindamycin og evt. IVIG samt aggressiv understøttende terapi, når der er mistanke om TSS.

**KORRESPONDANCE:** Niklas Schurmann Hansen. E-mail: [Niklas.Schurmann.Hansen@rsyd.dk](mailto:Niklas.Schurmann.Hansen@rsyd.dk)

**ANTAGET:** 31. marts 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 11. maj 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Toxic shock syndrome

Niklas Schurmann Hansen, Steffen Leth & Lars Toft Nielsen:

Ugeskr Læger 2020;182:V11190673

Toxic shock syndrome is a rare, life-threatening disease caused by *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes*. These bacteria are able to produce superantigens, which bypass normal antigen presentation and cause a clonal T-cell expansion and uncontrolled release of pro-inflammatory mediators, which results in severe multiple organ failure. Despite high morbidity and mortality, the disease is underdiagnosed. In order to reduce morbidity and mortality early diagnosis and treatment with a combination of beta-lactam antibiotics, clindamycin and intravenous immunoglobulin is essential, which is underlined in this review.

## LITTERATUR

1. Tood J, Fishaut M, Kapral F et al. Toxic shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. Lancet 1978;312:1116-8.
2. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM et al. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to Streptococcus pyogenes. N Engl J Med 1987;317:146-9.
3. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009;9:281-90.
4. Gustafsson N, Stallknecht SE, Skovdal M et al. Societal costs due to meningococcal disease: a national registry-based study. Clin Outcomes Res 2018;10:563-72.
5. Descloux E, Perpoint T, Ferry T et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis

- 2008;27:37-47.
6. Hajjeh RA, Reingold A, Weil A et al. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis* 1999;5:807-10.
  7. Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intensive Care Med* 2015;41:1707-10.
  8. Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J* 2005;35:106-19.
  9. Annane D, Clair B, Salomon J. Managing toxic shock syndrome with antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1701-10.
  10. Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M et al. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol* 2008;46:79-86.
  11. Ben-Abraham R, Keller N, Vered R et al. Invasive group A streptococcal infections in a large tertiary center: epidemiology, characteristics and outcome. *Infection* 2002;30:81-5.
  12. Shah SS, Hall M, Srivastava R et al. Intravenous Immune globulin in children with Streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49:1369-76.
  13. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microbiol* 2001;55:77-104.
  14. Parsonnet J. Mediators in the pathogenesis of toxic shock syndrome: overview. *Rev Infect Dis* 1989;11:263-9.
  15. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:422-47.
  16. Vergeront J, Stolz S, Crass B et al. Prevalence of serum antibody to Staphylococcal enterotoxin F among Wisconsin residents: implications for toxic-shock syndrome. *J Infect Dis* 1983;148:692-8.
  17. Stolz SJ, Davis JP, Vergeront JM et al. Development of serum antibody to toxic shock toxin among individuals with toxic shock syndrome in Wisconsin. *J Infect Dis* 1985;151:883-9.
  18. Davis J, Osterholm M, Helms C et al. Tri-state toxic-shock syndrome study. II . Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis* 1982;145:441-8.
  19. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR et al. Toxic shock syndrome – the seven Rs of management and treatment. *J Infect* 2017;74:147-52.
  20. Reingold A, Dan B, Shands K et al. Toxic-shock syndrome not associated with menstruation. *Lancet* 1982;2:1-4.
  21. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
  22. Macarthur RD, Miller M, Albertson T et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis&;: experience from the MONARCS Trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.
  23. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with Streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59:851-7.
  24. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100.
  25. Krakauer T. Inhibition of toxic shock syndrome toxin-1-induced cytokine production and t cell activation by interleukin-10 , interleukin-4 , and dexamethasone. *J Infect Dis* 1995;172:988-92.



26. Vergis N, Gorard DA. Toxic shock syndrome responsive to steroids. *J Med Case Rep* 2007;1:1-3.
27. Todd JK, Ressler M, Caston SA et al. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA* 1984;24:3399-402.
28. Philips B. Towards evidence based medicine for paediatricians: are household contacts of patients with invasive group A streptococcal disease at higher risk of secondary infection? *Arch Dis Child* 2016;101:198-201.
29. Pastural É, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group a streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: a randomized, controlled phase I study. *Vaccine* 2019;19:31645-7.