Das Toxische Schock Syndrom: nur ein Mythos?

Alex Farr

Stv. Leiter | Abteilung Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien

ESIDOG-Webinar 2024

„Frau verliert Bein wegen Tampon“

Stern, 19.6.2015

„14-jährige stirbt wegen Tampon“

Panorama aktuell (Schweiz), 20.11.2013

Alternativen

Frauenärzte im Netz

herausgegeben vom Berufsverband der Frauenärzte e.V.

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Aktuelle Meldungen

07.10.2011
Toxisches Schocksyndrom: Risiken durch Tampon-Verwendung äußerst gering

Anlässlich eines aktuellen Falls von Toxischen Schocksyndrom (TSS) in Großbritannien weist der Berufsverband der Frauenärzte (BVF) darauf hin, dass das Erkrankungsrisiko durch die Verwendung von Tampons äußerst gering ist. „Beim Toxischen Schocksyndrom handelt es sich um eine Infektionserkrankung mit dem Bakterium Staphylococcus aureus die äußerst selten auftritt. Es gibt wenige Fälle aus der Vergangenheit, bei die Erkrankung mit der Verwendung von Tampons in Verbindung gebracht wurde", berichtet Dr. Klaus Doubek, vom BVF. „Damals hatten die betroffenen Frauen offenbar hochsaugfähige Tampons benutzt, die jedoch inzwischen vom Markt genommen wurden." Inwieweit der aktuelle Fall tatsächlich auf die Verwendung eines Tampons zurückgeführt werden kann, ist noch unklar. In Großbritannien musste ein 15-jähriges Mädchen aufgrund von TSS stationär behandelt und ins künstliche Koma versetzt werden.

Sorgfältige Menstruationshygiene wichtig
Auch um Infektionen mit anderen Krankheitskeimen vorzubeugen, ist eine gute Menstruationshygiene wichtig. „So sollte vor und nach dem Einführen eines Tampons gründlich die Hände gewaschen werden. Auch sollte die für die Blutungsstärke kleinste geeignete Tampon-Größe benutzt werden", empfiehlt Dr. Doubek. „Tampons müssen entsprechend der Blutungsstärkte regelmäßig gewechselt und in der Nacht bevorzugt Binden eingesetzt werden. Wichtig ist es, nur Tampons aus unbeschädigten, original-verpackten Hüllen zu verwenden." Fragen zur Menstruationshygiene können in der frauenärztlichen Sprechstunde gestellt werden.

Das Bakterium s. aureus kommt fast überall in der Natur und bei circa einem Drittel der gesunden Bevölkerung auch auf der Haut und in den oberen Atemwegen vor. Die Bakterien können verschiedene Gifte (Bakterientoxine) abgeben, die unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen. „Im Laufe des Lebens bilden bis zu 90% der Menschen Antikörper gegen die Bakterientoxine. Es gibt jedoch einzelne Menschen, die nicht oder nur in unzureichendem

Menstruationshygiene in der Geschichte

Inschrift auf Papyrus über Monatshygiene der Frau

Abbildung eines Tit aus dem Totenbuch des Ani (um 1250 v Chr.), British Museum, London

Hölzerner Salblöffel mit Hathorkopf in Tit-Amulettform

Habinger P, 1998

Geschichte von *Staph. aureus* Sepsis und Toxic-Shock Syndrom

- USA, 1978: Erstbeschreibung durch Kinderarzt Todd
- 7 Fälle bei Kindern beiderlei Geschlechts
- Keine klare Definition
- USA, 1980: Center for Disease Control and Prevention (CDC) definiert erstmals das Toxic-Shock Syndrom
- Identifikation des Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (*Staphylococcus aureus*)

Mendling W, 2016

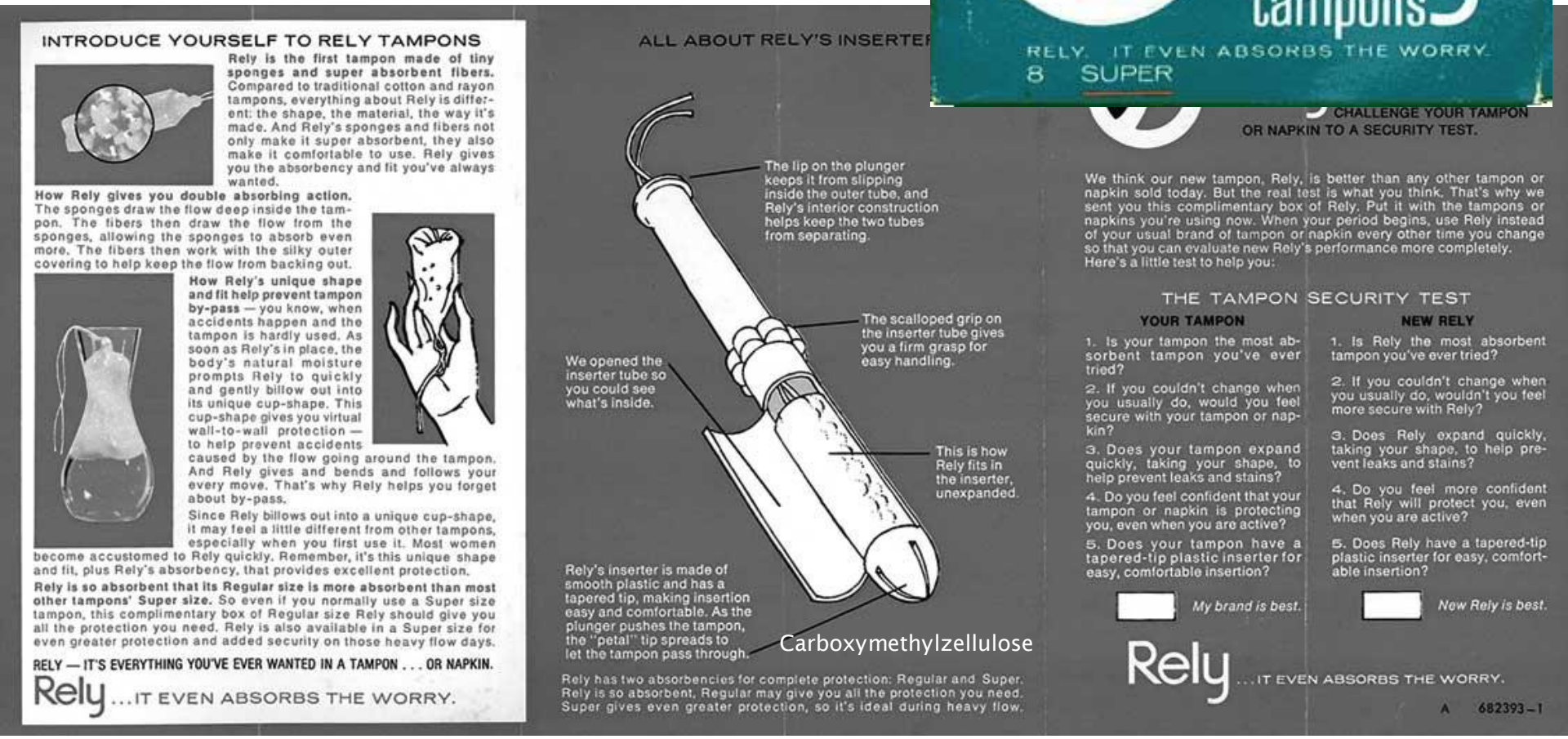
Verschiedene Ätiologien

- Abszess
- Lymphadenitis
- Nasentamponade
- Postoperative Komplikation
- Influenza
- Insektenstich
- Bursitis
- Gesichtspeeling
- Weichteilinfektion
- Hautchirurgie
- Empyem
- Herpes zoster
- Tracheitis
- Sinusitis
- Laryngitis
- Tierbiss
- Verbrennung
- Postpartal
- Septischer Abort
- Kontrazeption
- Intrauterinpessar
- Endometritis
- Menstruation
- Tampongebrauch
- Menstruationstasse

Mendling W, 2016

Nicht nur bei menstruierenden Frauen!

Tamponbeschaffenheit und Saugstärke



INTRODUCE YOURSELF TO RELY TAMPONS

Rely is the first tampon made of tiny sponges and super absorbent fibers. Compared to traditional cotton and rayon tampons, everything about Rely is different: the shape, the material, the way it's made. And Rely's sponges and fibers not only make it super absorbent, they also make it comfortable to use. Rely gives you the absorbency and fit you've always wanted.

How Rely gives you double absorbing action. The sponges draw the flow deep inside the tampon. The fibers then draw the flow from the sponges, allowing the sponges to absorb even more. The fibers then work with the silky outer covering to help keep the flow from backing out.

How Rely's unique shape and fit help prevent tampon by-pass — you know, when accidents happen and the tampon is hardly used. As soon as Rely's in place, the body's natural moisture prompts Rely to quickly and gently billow out into its unique cup-shape. This cup-shape gives you virtual wall-to-wall protection — to help prevent accidents caused by the flow going around the tampon. And Rely gives and bends and follows your every move. That's why Rely helps you forget about by-pass.

Since Rely billows out into a unique cup-shape, it may feel a little different from other tampons, especially when you first use it. Most women become accustomed to Rely quickly. Remember, it's this unique shape and fit, plus Rely's absorbency, that provides excellent protection.

Rely is so absorbent that its Regular size is more absorbent than most other tampons' Super size. So even if you normally use a Super size tampon, this complimentary box of Regular size Rely should give you all the protection you need. Rely is also available in a Super size for even greater protection and added security on those heavy flow days.

RELY — IT'S EVERYTHING YOU'VE EVER WANTED IN A TAMPON . . . OR NAPKIN.

Rely . . . IT EVEN ABSORBS THE WORRY.

ALL ABOUT RELY'S INSERTER

The lip on the plunger keeps it from slipping inside the outer tube, and Rely's interior construction helps keep the two tubes from separating.

The scalloped grip on the inserter tube gives you a firm grasp for easy handling.

We opened the inserter tube so you could see what's inside.

This is how Rely fits in the inserter, unexpanded.

Rely's inserter is made of smooth plastic and has a tapered tip, making insertion easy and comfortable. As the plunger pushes the tampon, the "petal" tip spreads to let the tampon pass through.

Carboxymethylzellulose

Rely has two absorbencies for complete protection: Regular and Super. Rely is so absorbent, Regular may give you all the protection you need. Super gives even greater protection, so it's ideal during heavy flow.

CHALLENGE YOUR TAMPON OR NAPKIN TO A SECURITY TEST.

We think our new tampon, Rely, is better than any other tampon or napkin sold today. But the real test is what you think. That's why we sent you this complimentary box of Rely. Put it with the tampons or napkins you're using now. When your period begins, use Rely instead of your usual brand of tampon or napkin every other time you change so that you can evaluate new Rely's performance more completely. Here's a little test to help you:

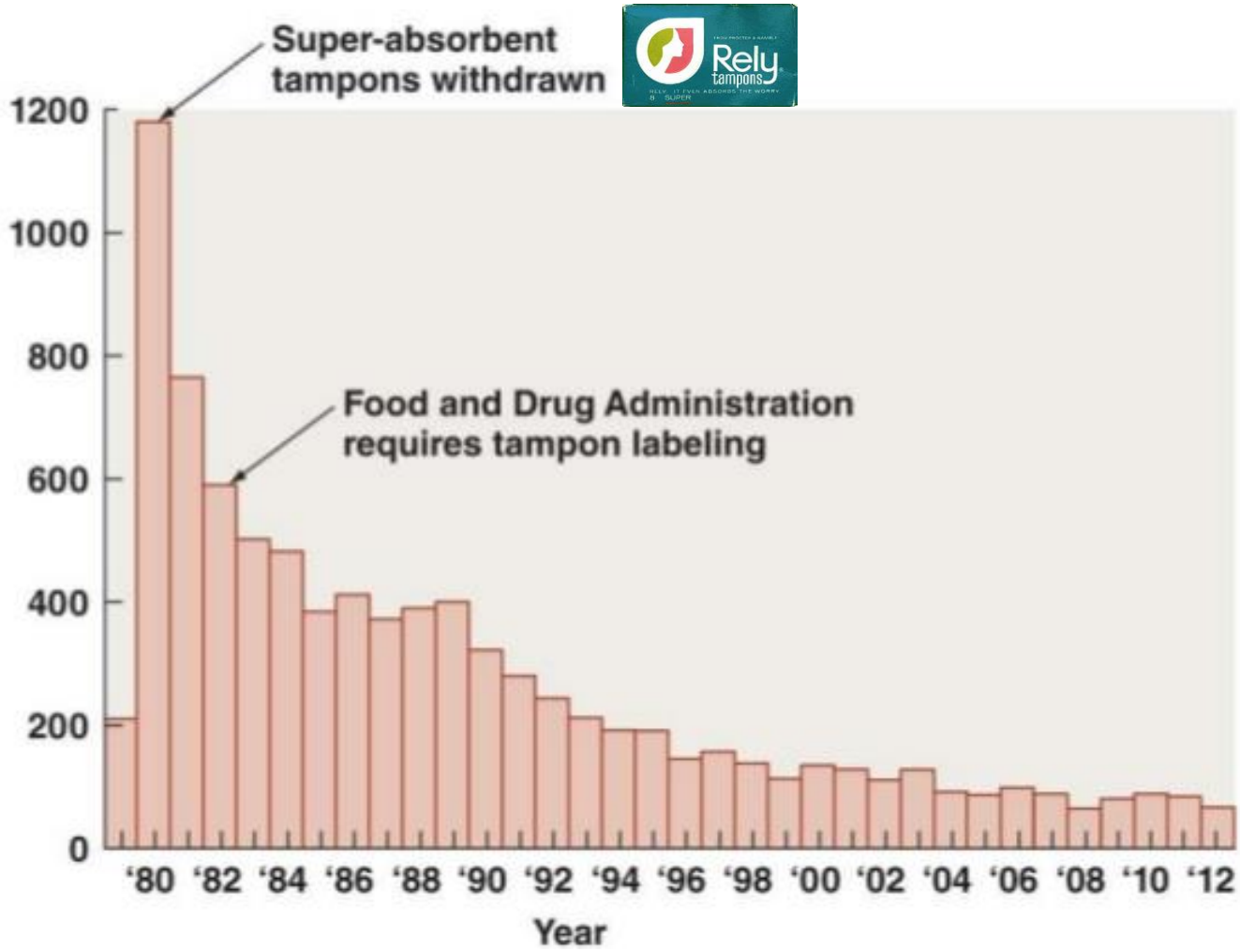
THE TAMPON SECURITY TEST

YOUR TAMPON	NEW RELY
1. Is your tampon the most absorbent tampon you've ever tried?	1. Is Rely the most absorbent tampon you've ever tried?
2. If you couldn't change when you usually do, would you feel secure with your tampon or napkin?	2. If you couldn't change when you usually do, wouldn't you feel more secure with Rely?
3. Does your tampon expand quickly, taking your shape, to help prevent leaks and stains?	3. Does Rely expand quickly, taking your shape, to help prevent leaks and stains?
4. Do you feel confident that your tampon or napkin is protecting you, even when you are active?	4. Do you feel more confident that Rely will protect you, even when you are active?
5. Does your tampon have a tapered-tip plastic inserter for easy, comfortable insertion?	5. Does Rely have a tapered-tip plastic inserter for easy, comfortable insertion?
My brand is best.	*New Rely is best.*

Rely . . . IT EVEN ABSORBS THE WORRY.

A 682393-1

Inzidenz (USA 1979–2012)



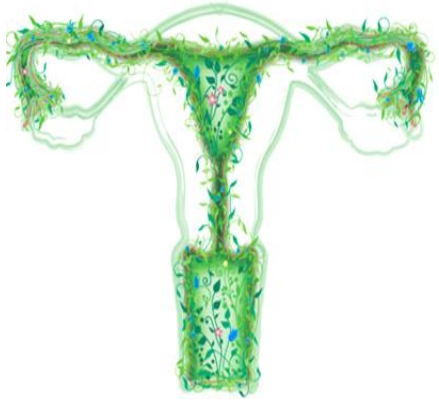
CDC, 2015

Zahlen und Fakten

- USA, 2006: 0.5/100,000 Einwohner
- USA, 1980: 14/100,000 Einwohner
- Höchste Inzidenz bei Frauen 13–24 Jahre: 1.4/100,000
- Mittleres Alter bei Frauen 18.5 Jahre
- Signifikanter Abfall über die Jahre bei Frauen >24 Jahre
- Menstruell vs. nicht-menstruell ca. 2:1 Ratio
- TSST-1 in 80–90% der Fälle nachweisbar
- Mortalität ca. 22–28% (höher wenn nicht-menstruell)

Mendling W, 2016

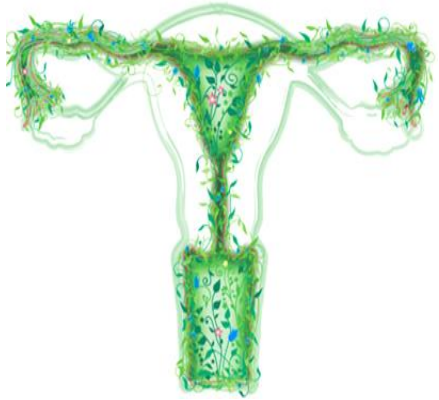
Pathogenese



- Bakterienstamm bildet Exotoxine mit Superantigeneigenschaften
- Exotoxine treffen auf Organismus, der noch keine Antikörper gegen das Antigen gebildet hat
- Vor allem naive Organismen dafür anfällig (Teenager), da noch keinen Kontakt mit Bakterienstamm gehabt
- *Staph. aureus* am häufigsten, aber auch *Staph. pyogenes* (GAS), *Streptococcus agalactiae* (Gruppe G oder C)
- pH > 7 vereinfacht Toxinbildung
- Superantigene stimulieren T-Lymphozyten, was wiederum zur Zytokin-Ausschüttung führt (IL-1, IL-2, TNF-α, TNF-β, u.a.)

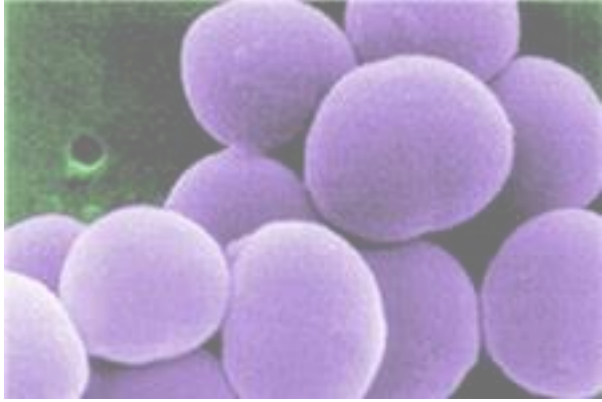
Mendling W, 2016

Vaginale Mikrobiota



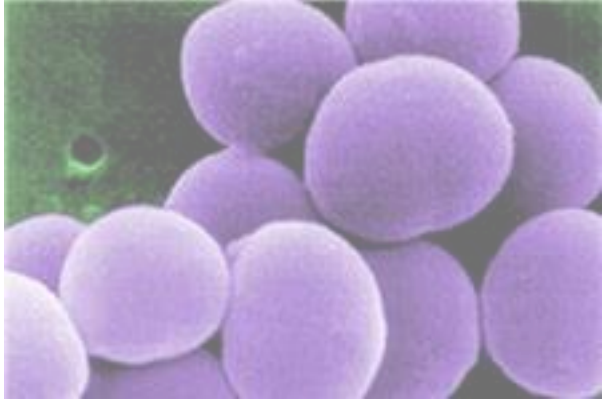
- Bakterielle Vaginose als häufigste Dysbiose
- Verlust von Laktobazillen, Anstieg anaerober gramnegativer und grampositiver Bakterien, Bildung polybakterieller Biofilme
- Veränderung der Mikrobiota mit Verlust vaginaler Laktobazillen während der Menstruation
- Gebrauch von Tampons hat keinen Einfluss auf Mikrobiota
- Staphylokokken und Streptokokken bei 30–50% auf Haut
- Streptokokken häufig asymptomatisch im Genitalbereich

Staphylococcus aureus



- Gram-positives Bakterium
- Gesunde Menschen zu 15–40% im Nasen-Rachen-Raum asymptomatisch kolonisiert
- TSS meist durch besonders virulente Stämme verursacht
- Influenza-A-Viren prädisponieren zur Kolonisation
- Assoziation mit Fremdkörpern und Implantaten
- Prädisposition durch invasive Infektionen (Mastitis, Osteomyelitis, u.a.), Sepsis, lokalisierte Infektion (Abszess, etc.), Nekrosen, Lebensmittelintoxikationen

Staphylococcus aureus



- ***Staph. aureus* im Vaginalbereich:** generell 0.9% (intramenstruell 7.6%)
- ***Staph. aureus* im Vaginalbereich bei Tampon:** 18%
- ***Staph. aureus* mit TSS-Toxin-1 Produktion:** 5–20%
- ***Staph. aureus* mit Methicillin-Resistenz (MRSA):** 20%
- **Transiente Kolonisation von TSST-1-bildenden *Staph. aureus* an Anus und/oder Vagina:** 95%
- Kein Nachweis über Persistenz von Toxinbildnern im Vaginalbereich, ausschließlich transienter Nachweis

Unterscheidung

- Männer, Frauen, Kinder
- Menstruell/nicht-menstruell
- Menstruell vaginal/nicht-vaginal
- Menstruell tampon-assoziiert/nicht-tampon-assoziiert
- Staphylokokken-/Streptokokken-verursacht

- Definition gemäß CDC NNDSS (2011) anhand von klinischen und Laborkritieren
- Diagnose TSS bestätigt wenn alle Kriterien erfüllt
- Diagnose TSS wahrscheinlich wenn 4/5 klinischen und allen Laborkriterien erfüllt bzw. mindestens 3 Organsysteme betroffen sind

Mendling W, 2016

Definition

- **Klinische Kriterien:**
  - Fieber ≥38.9°C
  - Diffuses makulöses Exanthem
  - Hautdesquamation 1–2 Wochen nach Beginn des Exanthems
  - Hypotonie ≤90 mmHg systolisch (beim Erwachsenen)
  - Zeichen eines Multiorganversagens (gastrointestinal, muskulär, Schleimhauthyperämie, renal, hepatisch, hämatologisch, ZNS)
- **Laborkritieren:**
  - Kultur positiv auf mögl. Erreger (Blut, Liquor)
  - Kultur negativ auf Leptospirose, Masern, RMSF
  - V-beta T-Zell-Rezeptor im Blut erhöht

CDC NNDSS, 2016

Typischer zeitlicher Ablauf

- **Tage 1–3/4/5:** Erythrodermie, Petechien, Rush, Fieber, Hypotension, Oligurie, Kopfschmerzen, Erbrechen
- **Tage 2–7/8:** gerötete Schleimhäute, Mundulzera
- **Tag 1–10:** Myalgie, Bauchschmerz, Schwäche
- **Tag 1–7:** Konfusion, Diarrhoe
- **Tage 7–12:** Hautdesquamation (Hand- und Fußsohlen), Haar- und Nagelverlust

Mendling W, 2016

Fallbeispiel Symptomatik

24j. G2P2
Z.n. Spontangeburt vor 3 Mo.
Primär abgestillt
Menstruation, Tampongebrauch
3-stündiger Wechsel

Menstruation sistiert an ZT3
Seit ZT1 Fieber >39°C
Patientin kommt mit Notarzt

Aufnahme an ZT4:
Fieber 41.0°C, RR 70/40 mmHg,
Leukos 20.000, starker Fluor

Gyn-Konsil: Scheide stark gerötet, Brennen, dolentes inneres Genitale, massenhaft grampositive Kokken, Kultur: *Staph. aureus*

Maximale Symptomatik ZT7: Muskel-, Gelenksschmerzen, feines makulöses Exanthem, hochrote Konjunktiven, petechiale Blutungen an Vagina und Mundschleimhaut, putrider Fluor

Diarrhoe, massive Hypotonie, Blutdruck nur medikamentös zu stabilisieren, Verlegung ad ICU

3. Woche: Epidermolyse an Fingern und Handflächen, dann an Füßen, Haarausfall, Nachweis von TSST-1 im Blut

Risiko und Prophylaxe

- **Risikoerhöhung:**
  - Weiblich, jung, menstruierend (unabhängig ob Tampon)
  - Tampon-Liegedauer >8 Stunden, fehlende Händehygiene beim Einsetzen
  - Tampons mit hohem Saugvolumen (max. 15g Menstrualblut)
  - Tampons mit niedrigem Anteil an Baumwolle
- **Fragliche Wertigkeit:**
  - Glycerolmonolaureat (hemmt *Staph. aureus*)
  - Hormonelle Faktoren vor Menstruation
- **Achtung:**
  - Viele TSS werden vermutlich nicht erkannt u. gemeldet
  - Rezidiv in 20–30% aller Fälle
  - TSS auch bei Menstruationstassen

Stevens DL, 1995

Therapie

- Cephalosporine (2. Generation), Amoxicillin
- Obligat stationäres Setting, intravenöse Gabe
- intravenöse Flüssigkeitszufuhr zur Minderung des Schockrisikos und des Risikos von Organschäden
- Stabilisierung des Blutdrucks
- Dialyse bei Nierenversagen
- Gabe von Blutprodukten
- Chirurgische Eingriffe zur Reinigung des Infektionsherdes
- Unterstützung der Atmung durch O_2-Gabe oder Beatmung

Uhl B, 2006

A randomized, double-blind study on the safety and immunogenicity of rTSST-1 variant vaccine: phase 2 results

Christian Schoergenhofer,[a] Georg Gelbenegger,[a] Dzenita Hasanacevic,[b] Léa Schöner,[b] Margarete M. Steiner,[c] Christa Firbas,[a] Nina Buchtele,[d] Ulla Derhaschnig,[e] Andreas Tanzmann,[f] Nina Model,[b] Julian Larcher-Senn,[g] Manuel Drost,[g] Martha M. Eibl,[b] Andreas Roetzer,[b,**] and Bernd Jilma[a,*]

[a]Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[b]Biomedizinische Forschung & Bio-Produkte AG, Vienna, Austria
[c]Division of General Anesthesia and Intensive Care Medicine, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[d]Division of Medicine I, Intensive Care Unit 13i2, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[e]Department of Emergency Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[f]Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[g]Assign Data Management and Biostatistics GmbH, Innsbruck, Austria

eClinicalMedicine
2024;67: 102404

Published Online 5 January 2024
https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102404

Summary

Background Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) is a superantigen produced by *Staphylococcus aureus* that causes the life-threatening toxic shock syndrome. The development of a safe and immunogenic vaccine against TSST-1 remains an unmet medical need. We investigated the safety, tolerability and immunogenicity of a recombinant TSST-1 variant vaccine (rTSST-1v) after 1–3 injections in healthy volunteers.

Methods In this randomised, double-blind, adjuvant-controlled, parallel-group, phase 2 trial, healthy adults aged 18–64 were randomly allocated to undergo 1–3 injections of either 10 or 100 µg rTSST-1v or $Al(OH)_3$. The primary endpoint was safety and tolerability of rTSST-1v in the intention-to-treat population. The per-protocol population was used for the immunogenicity analysis. The trial is registered with EudraCT#: 2015-003714-24; ClinicalTrials.gov#: NCT02814708.

Findings Between April and November 2017,140 subjects were enrolled and 126 completed the trial. rTSST-1v showed a good safety and tolerability profile. A total of 855 systemic adverse events occurred, 280 of which were suspected related adverse events, without dose dependency. Two participants were discontinued early because of allergic reactions. Seroconversion occurred in >81% of subjects within 3 months of the first immunisation which was sustained until 18 months after the third immunisation in over 70% of subjects in the pooled low-dose group and in over 85% in the pooled high-dose group.

Interpretation rTSST-1v in cumulative doses of up to 300 µg was safe, well-tolerated and highly immunogenic. Two immunisations with 100 µg rTSST-1v provided the most persistent immune response and may be evaluated in future trials.

Schoergenhofer et al., 2024

European Society for Infectious Diseases
ESIDOG
in Obstetrics and Gynaecology
Austrian Commission / Member of ISIDOG

alex.farr@meduniwien.ac.at