



IMPFFERFOLGE

Die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft

IMPFERFOLGE

Die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft

PERTUSSIS – HOHE GEFÄHRDUNG FÜR SÄUGLINGE

Pertussis (Keuchhusten) wird hauptsächlich durch das Bakterium *Bordetella pertussis* verursacht. *B. pertussis* ist hoch kontagiös und wird über Tröpfcheninfektion übertragen. Eine Erkrankung ungeimpfter Personen kann sich über mehrere Wochen bis Monate erstrecken und durchläuft drei Stadien. Im Stadium catarrhale kommt es zu Erkältungssymptomen und möglichem Fieber. Das darauf folgende Stadium convulsivum ist von starken Hustenattacken mit dem charakteristischen Keuchen geprägt, wobei es im letzten Krankheitsabschnitt, dem Stadium decrementi, zu einem Abklingen der Hustenattacken kommt. Bei den erkrankten Personen kommt es häufig zu uncharakteristischen Verlaufs-

formen, wobei vor allem Säuglinge einem hohen Risiko für schwerwiegende Komplikationen ausgesetzt sind. Zu den häufigsten zählen Pneumonien, die durch Superinfektionen mit Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* verursacht werden. Seltener kommt es zu neurologischen Komplikationen, wie zerebralen Krampfanfällen und Enzephalopathien. Neugeborene, die an einer Pertussiserkrankung sterben, tun dies häufig infolge einer Hyperleukozytose-bedingten Hypoxämie und pulmonalen Hypertension. Mit einer Prävalenz von 100 Erkrankungen/100.000 Einwohnern in epidemischen Jahren, stellt Pertussis für Säuglinge ein besonderes Risiko dar [1].

EMPFEHLUNG DER PASSIVEN IMMUNISIERUNG – NESTSCHUTZ DURCH MATERNALE IMPFUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Da Neugeborene erst ab dem zweiten Lebensmonat die erste Pertussisimpfung im Rahmen der Sechsfach-Impfung mit DTaP-IPV-HB-Hib (6-fach-Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis azellulär, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae b* und Hepatitis B) erhalten, sind sie direkt nach der Geburt einem besonders hohem Erkrankungsrisiko ausgesetzt. Daher empfiehlt die STIKO (Ständige Impfkommission) die Impfung enger Haushaltskontakt- (z. B. Eltern, Geschwister, Freunde) und Betreuungspersonen (z. B. Tagesmütter, Babysitter, ggf. Großeltern) im Zehn-Jahres-Intervall oder spätestens vier Wochen vor dem voraussicht-

lichen Entbindungstermin. Seit März 2020 wird zudem zu einer passiven Immunisierung des Neugeborenen durch die maternale Impfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff (Tetanus, Diphtherie und Pertussis azellulär) zu Beginn des dritten Trimenons (ab der 28. Schwangerschaftswoche), unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Auffrischimpfung, geraten. Bei erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt empfiehlt die STIKO die Impfung bereits im zweiten Trimenon durchzuführen. Indikationsabhängig ist die Immunisierung auch mit einem Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff (Tetanus, Diphtherie und Pertussis azellulär, Poliomyelitis) möglich [2].

WIE WIRKSAM IST EINE MATERNALE PERTUSSISIMPFUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT?

Studien zeigten, dass bei schwangeren Frauen in westlichen Ländern eine nur geringe Pertussis-spezifische Antikörperkonzentration vorliegt. Somit ist eine Weitergabe der Antikörper über die Plazenta an das Kind und ein damit einhergehender Schutz vor einer Erkrankung in den ersten Lebensmonaten unwahrscheinlich. Eine Immunisierung der werdenden Mutter führt hingegen zu einem starken Anstieg Pertussis-spezifischer Antikörper bei Mutter und Kind [3–5]. Derzeit sind vier Impfstoffpräparate auf dem deutschen Markt zugelassen, welche für die Immunisierung in der Schwangerschaft zugelassen sind [6–9]. Wirksamkeitsstudien im Rahmen der Impfstoffzulassung zeigten eine Wirksamkeit der mütterlichen Immunisierung gegen Pertussis in den ersten drei Lebensmonaten von >90% (Tabelle 1) [6]. Dabrera et al. untersuchten die Wirksamkeit der Tdap-IPV-Impfung anhand einer in England und Wales durchgeführten Fallkontrollstudie [10]. Der Anteil der Pertussiserkrankungen bei Neugeborenen war deutlich niedriger, wenn die Mütter eine Immunisierung in der Schwangerschaft erhielten (17% vs. 71%; Abbildung 1). Die ermittelte Wirksamkeit, adjustiert für Geschlecht, geographisches Gebiet und Zeit der Geburt, belief sich auf 93%. Zudem erzielte eine US-amerikanische, retrospektive Kohortenstudie vergleichbare Ergebnisse. Demnach hält der durch die maternale Impfung erhaltene Schutz des Säuglings auch noch nach der Verabreichung des ersten Kombinationsimpfstoffs bis ins Säuglingsalter an [11]. Darüber hinaus zeigte eine epidemiologi-

sche Nutzen-Risiko-Analyse des Robert Koch-Instituts (RKI), dass die maternale Immunisierung bei Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten einen mehr als 90%igen Schutz vor Pertussis, Pertussis-bedingten Hospitalisierungen und Tod durch Pertussis bieten kann [2, 3].

Anteil der Mütter mit maternaler Pertussisimmunisierung während der Schwangerschaft (%)

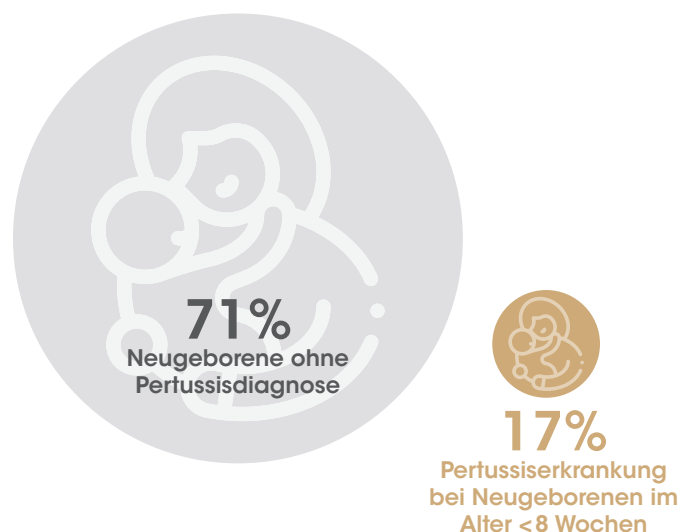


Abbildung 1: Einfluss der maternalen Pertussisimpfung auf die Inzidenz der Pertussiserkrankungen bei Neugeborenen im Alter von <8 Wochen; erstellt nach [10].

Tabelle 1: Wirksamkeit des Impfstoffs (*vaccine effectiveness*, VE) gegen Pertussis bei Säuglingen, deren Mütter mit Tdap oder Tdap-IPV-Impfstoff während der Schwangerschaft geimpft wurden. Drei retrospektive Studien; erstellt nach [6].

Ort	Impfstoff	VE (95 %-KI)	VE-Schätzungsmethode	Säugling-Nachverfolgungszeitraum
UK	Tdap-IPV	93% (81; 97)	Ungepaarte Fallkontrolle	3 Monate
US	Tdap*	91,4% (19,5; 99,1)	Kohorten-Regressionsmodell	2 Monate
UK	Tdap-IPV	93% (89; 95)	Screening (Fallberichte)	3 Monate

* in mehr als 80 % der Fälle wurde Tdap verwendet. KI: Konfidenzintervall

DIE MATERNALE PERTUSSISIMPFUNG – SICHER FÜR MUTTER UND KIND

Zur Bewertung der Sicherheit der maternalen Pertussisimpfung wurden durch das RKI 14 Studien zu sicherheitsrelevanten Endpunkten bei Schwangeren und ihren Säuglingen sowie Nicht-Schwangeren nach Erhalt eines Tdap- oder Tdap-IPV-Impfstoffs analysiert [3]. Die analysierten Sicherheitsendpunkte umfassten Fieber sowie lokale Schmerzen bzw. Muskelschmerzen nahe der Einstichstelle, Unwohlsein, allergische Reaktionen, Krampfanfälle und behandlungsbedürftige neurologische Ereignisse. Zu den analysierten unerwünschten Ereignissen zählten Totgeburten, neonatale Todesfälle, Frühgeburten, ein niedriges Geburtsgewicht, Fehlbildungen, Neugeborenen-Sepsis, Aufnahme auf einer Neugeborenen-Intensivstation, Präeklampsie und Eklampsie sowie das Amnioninfektionssyndrom. Darüber hinaus wurde in einigen Studien auch das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs und postpartaler Blutungen sowie die Entwicklung und Gesundheit des Kindes im ersten bzw. bis zum fünften Lebensjahr betrachtet. Bei Schwangeren, die geimpft wurden, trat Fieber etwas häufiger auf, als bei un-

geimpften, die Rate unerwünschter Ereignisse insgesamt war jedoch gering [3]. Gemäß aktueller STIKO-Empfehlungen sollte eine Auffrischung der Pertussisimpfung bei Schwangeren unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Td-Impfung erfolgen. Da der Impfstoff, der für eine Pertussis-Auffrischungsimpfung zur Verfügung steht, ausschließlich als Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und/oder Poliomyelitis (Tdap- bzw. Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoff) erhältlich ist, kommt es zu einer erneuten Immunisierung mit den entsprechenden Toxoiden bzw. Antigenen. Die randomisierte, doppelblinde Studie von Beytout et al. zeigte kein erhöhtes Auftreten von Toxoid-assoziierten Nebenwirkungen bei sich im kurzen Abstand wiederholender Immunisierung mit Tetanus und Diphtherie. Unerwünschte Ereignisse wie lokale Entzündungen an der Einstichstelle und die Entstehung einer Typ-III-Hypersensitivität traten im Vergleich zu Placebo gleich häufig auf. Zudem wurden im Rahmen der Studie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet (Abbildung 2) [12].

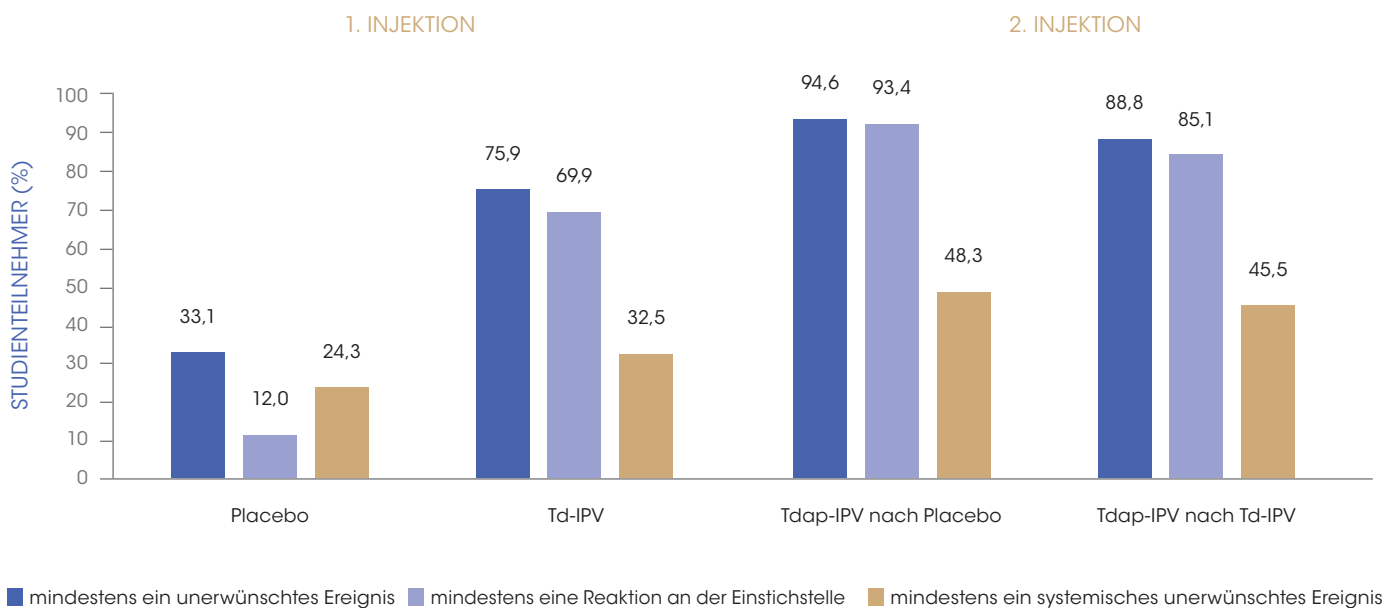


Abbildung 2: Auftreten von unerwünschten Ereignissen, Reaktionen an der Einstichstelle sowie systemischen unerwünschten Ereignissen nach der ersten bzw. zweiten Injektion; erstellt nach [12].

VERBESSERUNG DER DURCHIMPFUNGSRATEN

In europäischen Nachbarländern, wie beispielsweise Großbritannien, kam es in der Vergangenheit zu steigenden Todesfällen ungeimpfter Säuglinge (<drei Monaten) [13]. Nachdem die Situation eine große mediale Aufmerksamkeit auf sich zog, wurde im Jahr 2012 von dem *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* eine Impfpflicht für Tdap während der Schwangerschaft ausgesprochen [14]. Die schnelle Umsetzung im Jahr 2014 und die Anpassung der Impfzeitpunkte und Aufnahme in das Routine-Impfprogramm 2019 führte zu einem rapiden Anstieg der Durchimpfungsrate auf 40% bzw. 70% [15–17]. In einer Studie von Amirthalingam et al. wurde die Impfwirksamkeit sowie der Einfluss der maternalen Immunisierung auf die Inzidenz der erkrankten Säuglinge vor und nach Einführung der Impf-

empfehlung in England im Jahr 2012 untersucht. Die Pertussisinzidenz pro 100.000 Einwohner sank demnach von einem Höchststand im Jahr 2012 in allen Altersgruppen im Zeitraum von 2013–2015. Im Jahr 2015 folgte ein Anstieg der Inzidenz in allen Altersgruppen in Übereinstimmung mit der alle drei bis vier Jahre zu erwartenden Krankheitszyklen-Inzidenz (Abbildung 3 A+B). Trotz des Anstiegs der Pertussisinzidenz im Jahr 2015 wiesen Säuglinge (<drei Monate) im Zeitraum von 2015–2018 eine etwas niedrigere Inzidenz (60,4/100.000 Einwohner) als in den drei Jahren vor Einführung des mütterlichen Impfprogramms auf (62,5/100.000 Einwohner) [18]. Dies deutet darauf hin, dass eine maternale Durchimpfung zu einer Reduktion der Pertussisinzidenz bei Säuglingen führen kann.

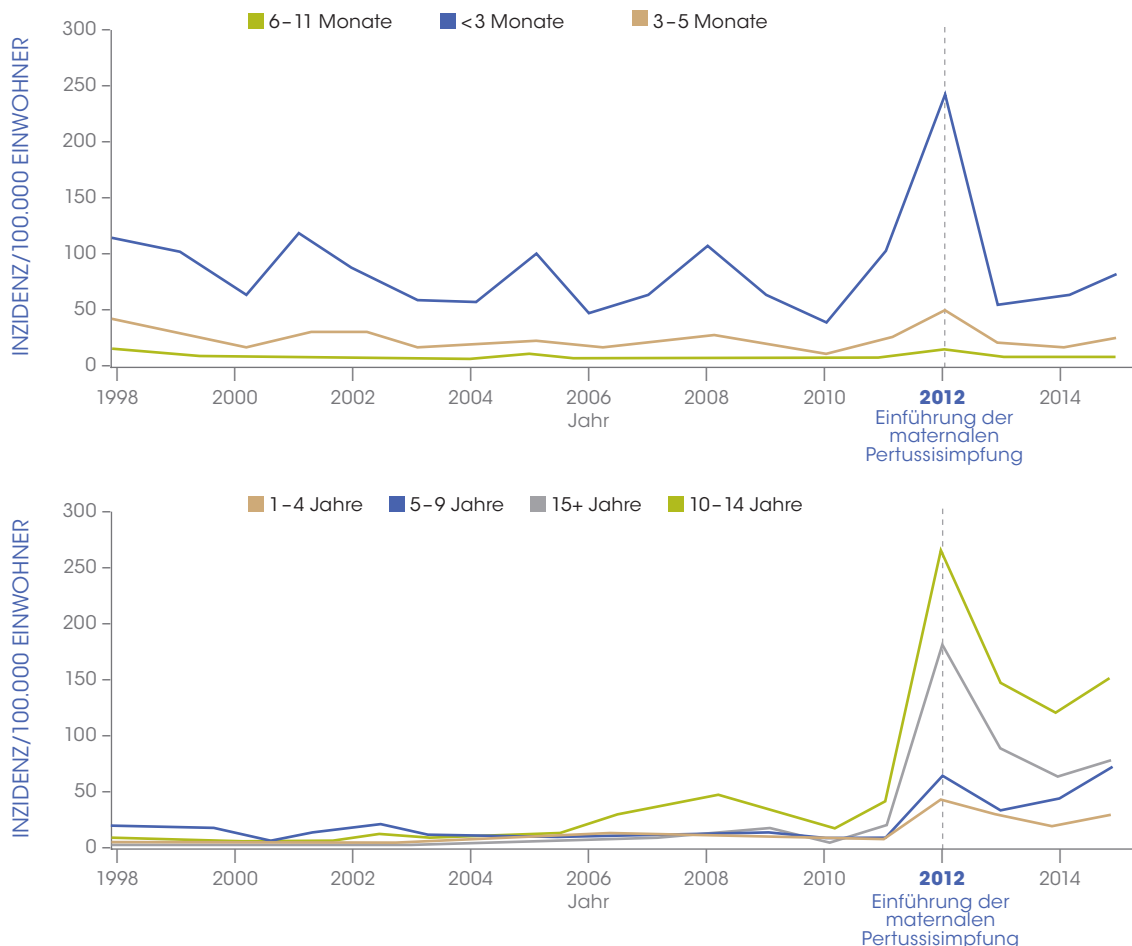


Abbildung 3: Pertussisinzidenz nach Altersgruppen in England vor und nach Einführung des Impfprogramms zur maternalen Pertussisimmunisierung; erstellt nach [18].

Ergebnisse einer weiteren Studie von Langsam et al. bekräftigen den positiven Effekt der Pertussisimpfung während der Schwangerschaft auf die Pertussisinzidenz von Säuglingen. In Israel wurde im Jahr 2015 eine routinemäßige Tdap-Immunsierung eingeführt. Mithilfe eines einfachen statistischen Modells zur Erfassung der zeitlichen Intervalle der Pertussisinzidenz in Israel wurde eine klare 4-Jahres-Periodizität der Pertussisinzidenz während der letzten zwei Jahrzehnte identifiziert. Diese wurde kurz nach der Einführung der routinemäßigen Tdap-Immunsierung in der Schwangerschaft unterbrochen (Abbildung 4). Gleichzeitig konnte ein Rückgang der Pertussisinzidenz um 59,7% und ein Rückgang der

Pertussis-bedingten Krankenhauseinweisungen um 49,5% beobachtet werden. Daher vermuten Langsam et al. einen Zusammenhang zwischen dem Einbruch der über Jahrzehnte stabil gebliebenen 4-Jahres-Periodizität von Pertussis und der Einführung der maternalen Pertussisimmunsierung im Jahr 2015 [19].

Da die maternale Pertussisimpfung erst seit März 2020 von der STIKO empfohlen wird, ist die Durchimpfung noch nicht gewährleistet. Um in Zukunft der Gefahr einer Pertussiserkrankung bei Säuglingen vorzubeugen, sollte die Immunsierung durch impfende Ärzte priorisiert werden.

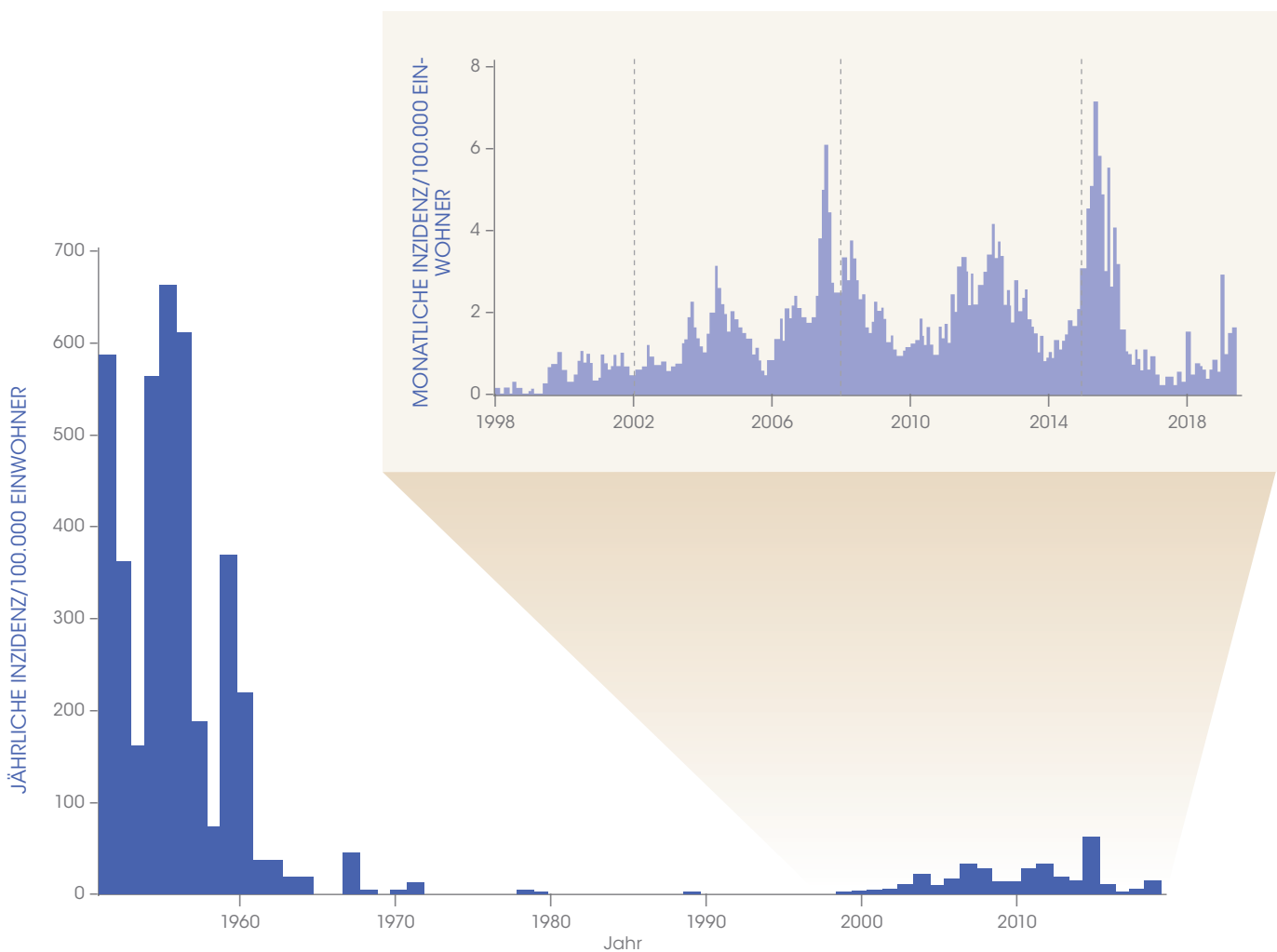


Abbildung 4: Pertussisinzidenz pro 100.000 Einwohner für jedes Jahr zwischen 1951 und 2019; erstellt nach [19].



FAZIT

Die Ergebnisse klinischer Studien belegen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit einer maternalen Pertussisimmunisierung zum Schutz des Säuglings vor einer Erkrankung in den ersten zwei Lebensmonaten. Schwangere und Frauen mit Kinderwunsch sollten durch Ärzte und Krankenversicherungen über die aktualisierte STIKO-Empfehlung zur Pertussisimpfung während der Schwangerschaft sowie deren Vorteile informiert werden und über die Notwendigkeit einer Impfung aufgeklärt werden.

Quellen:

- [1] RKI. RKI Ratgeber: Keuchhusten (Pertussis). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html;jsessionid=6819362C274618C7A8D7539ECAA0ABCC.internet081, abgerufen am: 09.11.2020.
- [2] RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epid Bull* 2020;34:1–65
- [3] RKI. STIKO: Empfehlung der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft. *Epid Bull* 2020;13
- [4] Gonik B, Puder KS, Gonik N, et al. Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(2):59–61
- [5] Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):334.e1–5
- [6] Fachinformation COVAXIS®, Stand April 2020 <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021575>, abgerufen am: 09.11.2020.
- [7] Fachinformation REPEVAX®, Stand April 2020 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008319>, abgerufen am: 09.11.2020.
- [8] Fachinformation Boostrix®, Stand Oktober 2020 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007275>, abgerufen am: 09.11.2020.
- [9] Fachinformation Boostrix Polio®, Stand Oktober 2020 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008269>, abgerufen am: 09.11.2020.
- [10] Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):333–7
- [11] Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5):e20164091
- [12] Beytout J, Launay O, Guiso N, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Hum Vaccin* 2009;5(5):315–21
- [13] Public Health England Laboratory confirmed cases of pertussis in England: annual report for 2019. *Health Protection Report* 2020;14(8)
- [14] JOINT COMMITTEE ON VACCINATION AND IMMUNISATION. Minute of teleconference on 30 August 2012. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjusr2tc/file/229171684750>. 2012, abgerufen am: 09.11.2020.
- [15] JOINT COMMITTEE ON VACCINATION AND IMMUNISATION. Minute of the meeting on 4 June 2014. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjusr2tc/file/229171963867> 2014, abgerufen am: 09.11.2020.
- [16] Public Health England. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, October to December 2019. *Health Protection Report* 2020;14(4)
- [17] JOINT COMMITTEE ON VACCINATION AND IMMUNISATION. Minute of the meeting on 3 February 2016. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjusr2tc/file/229171963867> 2016, abgerufen am: 09.11.2020.
- [18] Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521–8
- [19] Langsam D, Anis E, Haas EJ, et al. Tdap vaccination during pregnancy interrupts a twenty-year increase in the incidence of pertussis. *Vaccine* 2020;38(12):2700–6

