

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 95. Sitzung am 4. März 2020 die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft beschlossen. Hierzu erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen, wobei auch Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung fanden.

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen Pertussis für schwangere Frauen zu Beginn des 3. Trimenons. Bei erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt sollte die Impfung ins 2. Trimenon vorgezogen werden. Die Impfung soll unabhängig vom Abstand zu vorher verabreichten Pertussisimpfungen und in jeder Schwangerschaft erfolgen.

Das Ziel der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft ist die Reduzierung von Erkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfällen durch Infektionen mit *Bordetella pertussis* bei Neugeborenen und jungen Säuglingen.

Tabellen und Abbildungen zu diesem Dokument finden Sie im Anhang unter www.rki.de/pertussis...Tdap_13_20.

Wissenschaftliche Begründung

1. Einleitung und Fragestellungen

Die Krankheitslast durch Pertussis bleibt trotz hoher Impfquoten bei Kindern weltweit beträchtlich.¹ Besonders gefährdet sind Säuglinge, bei denen die Infektion zu Apnoen, Pneumonien, Otitiden, Enzephalopathien und bedingt durch eine extreme Lymphozytose, auch zu Lungenhochdruck führen kann.² Säuglinge unter 6 Monaten haben das höchste Risiko für Krankheitskomplikationen, wobei Säug-

linge unter 2 Monaten den höchsten Anteil von schweren und letalen Verläufen aufweisen.³ In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bei der Mehrzahl schwangerer Frauen in westlichen Ländern die Pertussis-spezifischen Antikörperkonzentrationen sehr niedrig sind, so dass ein Schutz ihrer Neugeborenen vor Pertussis durch diaplazentare Antikörperübertragung in den ersten Lebensmonaten sehr unwahrscheinlich ist.⁴⁻⁷ Eine Impfung während der Schwangerschaft führt dagegen zu hohen Antikörperkonzentrationen bei der werdenden Mutter und dem Neugeborenen.^{8,9} Die STIKO hat die Arbeitsgruppe Pertussis beauftragt, die Evidenz für die Sicherheit und Effektivität der Impfung Schwangerer zum Schutz der Säuglinge in den ersten Lebensmonaten zu bewerten, sowie Fragen nach der Immunogenität bei Schwangeren, dem optimalen Impfzeitpunkt, der Auswirkungen auf die Immunogenität der Säuglingsimpfungen im ersten Lebensjahr (sog. *Blunting*) und der Notwendigkeit von Folgeimpfungen bei jeder weiteren Schwangerschaft zu klären.

2. Öffentliches Interesse

Es besteht ein öffentliches Interesse an der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft, da durch die Impfung schwere Krankheits- und Todesfälle unter Säuglingen verhindert werden, die in den ersten Lebenswochen noch nicht selbst geimpft werden können.

3. Erreger

Bordetella pertussis ist ein gramnegatives, unbewegliches, bekapseltes, aerobes Stäbchen,¹⁰⁻¹² das eine Vielzahl von Toxinen und Virulenzfaktoren bildet, wie z. B. Pertussis-Toxin (PT), filamentöses Hämagglutinin (FHA), Trachea-Zytotoxin, Pertactin, hitzlabiles Toxin und Adenylatzyklase-Hämolyisin. Auf der Oberfläche des Bakteriums befinden sich äußere Membranproteine, Fimbrien sowie Lipopolysaccharide, deren Bestandteile für die Impfstoffentwick-

lung verwendet werden können (z. B. Fimbrien Agglutinogene 2 & 3). Die Vermehrung der Bordetellen erfolgt auf dem zilienträgenden Epithel der Atemwegschleimhäute. Sie verursachen dort eine lokale Zerstörung der Mukosa. Einige der Toxine verschlechtern zusätzlich lokal die Abwehrkräfte und verursachen Schäden des tracheobronchialen Epithels.¹³

Bordetella (B.) pertussis ist der hauptsächliche Erreger des Keuchhustens. Seltener können Infektionen mit *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* oder *B. holmesii* ebenfalls zu einem keuchhustenähnlichen Krankheitsbild führen, das aber meist leichter und kürzer als bei einer Erkrankung durch *B. pertussis* verläuft.

Pertussis ist hoch kontagiös (Kontagositätsindex: 90 %).¹³ Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Husten, Niesen, Sprechen) durch engen Kontakt mit einer infektiösen Person innerhalb eines Abstandes von ca. 1 Meter.¹⁴ Die Inkubationszeit beträgt meist 9–10 Tage (Spanne: 6–20 Tage).¹⁴ Ein anhaltendes Trägertum von Bordetellen im Nasenrachenraum wurde nicht beschrieben, gelegentlich wurde jedoch *B. pertussis* im Nasenrachenraum bei asymptomatischen Personen im Umfeld von erkrankten Säuglingen oder bei Ausbrüchen – darunter auch bei gegen Pertussis Geimpften – nachgewiesen^{15–17} oder eine serologische Evidenz für eine kürzlich erfolgte Infektion gefunden.^{17,18}

4. Krankheitsbild

Pertussis kann mehrere Wochen bis Monate andauern. Die typische Erstinfektion bei Ungeimpften verläuft in drei Stadien:^{19,20} Das Stadium catarrhale dauert meist 1–2 Wochen (Spanne: 5–21 Tage) und ist durch erkältungsähnliche Symptome, wie Schnupfen und leichten Husten, meist jedoch ohne oder nur mit mäßigem Fieber gekennzeichnet. Es folgt das Stadium convulsivum (Dauer 4–6 Wochen) mit den klassischen Symptomen der anfallsweise auftretenden Hustenstöße (Stakkatohusten), gefolgt von inspiratorischem Ziehen. Schließlich kommt es im Stadium decrementi (Dauer 6–10 Wochen) zum allmählichen Abklingen der Hustenanfälle.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie bei geimpften Kindern verläuft Pertussis häufig lediglich als lang dauernder Husten ohne die klassischen

Begleitsymptome. Auch bei Säuglingen verläuft die Krankheit oftmals untypisch.² Zwar beginnt sie ebenfalls häufig mit Schnupfen, Niesen und leichtem Husten. Im Stadium convulsivum können statt der Hustenanfälle jedoch Luftschnappen, Würgen, hervortretende Augen, Bradykardie, Apnoen, Zyanose oder Erbrechen im Vordergrund stehen. Säuglinge haben das höchste Risiko für schwerwiegende Komplikationen mit einem hohen Anteil an Hospitalisierungen.

Die häufigste Komplikation einer Pertussis ist die Pneumonie, die zumeist durch Sekundärinfektion mit anderen bakteriellen Erregern, insbesondere Pneumokokken oder nicht bekapselten *Haemophilus influenzae* verursacht wird.²⁰ Sie tritt bei 10 % aller erkrankten Säuglinge und bei 4–9 % erkrankter Personen ab 50 Jahren auf, bei älteren Kindern und jüngeren Erwachsenen ist diese Komplikation deutlich seltener.¹⁹ Weitere Komplikationen sind Otitis media, Sinusitis, hustenbedingte Inkontinenz, Hernien, Rippenfrakturen sowie subkonjunktivale oder selten sogar zerebrale Blutungen.^{21–23} Als seltene neurologische Komplikationen vor allem bei Säuglingen können zerebrale Krampfanfälle und Enzephalopathien auftreten.^{2,19,24,25} Die Todesursache bei Säuglingen ist häufig eine Hyperleukozytose mit ≥ 30.000 , teilweise sogar $> 100.000/\text{mm}^3$,²⁶ durch die es zu einer schweren Hypoxämie und pulmonalen Hypertension, gefolgt von akutem Organversagen kommt.^{2,20}

5. Pertussisimpfstatus in Deutschland

Derzeit empfiehlt die STIKO eine Grundimmunisierung gegen Pertussis mit vier Impfdosen im Alter von zwei, drei, vier und 11–14 Monaten.²⁷ Auffrischimpfungen werden im Vorschul- und Jugendalter empfohlen sowie einmalig bei der nächsten fälligen Tetanus-Diphtherie-Auffrischungsimpfung im Erwachsenenalter. Ein sehr hoher Anteil (94,2 %) aller Kinder hat zum Zeitpunkt der Einschulung eine Grundimmunisierung gegen Pertussis erhalten.²⁸ Die Vervollständigung der Grundimmunisierung erfolgt jedoch häufig später als von der STIKO empfohlen. So lag der Anteil der Kinder im Alter von 24 Monaten, die eine vollständige Grundimmunisierung erhalten hatten, im Jahr 2011 lediglich bei ca. 80 %.²⁹ Auch der empfohlene Vorschulbooster

war zum Zeitpunkt der Einschulungsuntersuchungen nur bei einem kleinen Anteil der Kinder erfolgt – z. B. in Niedersachsen nur bei 10,7% im Jahr 2017.³⁰ Die 10-Jahres-Impfquote (2007–2016) für eine azelluläre Pertussis-(ap-)haltige Impfung bei Erwachsenen lag bei 32,4%.³¹

6. Epidemiologie der Pertussis in Deutschland

Seit Ende März 2013 besteht in Deutschland eine bundesweite Meldepflicht für Keuchhusten (Pertussis) nach § 6 (Verdacht, Erkrankung und Tod) und § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) (labordiagnostischer Nachweis von *B. pertussis* sowie *B. parapertussis*). Vor dieser bundesweiten Meldepflicht wurden seit 2002 nur aus den fünf östlichen Bundesländern (Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen) nach Landesverordnungen gemeldete Fälle von Pertussis an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Da nur *B. pertussis* impfpräventabel ist, wurden (im Hinblick auf eine Impfempfehlung) bei der Auswer-

tung der bundesweiten Surveillancedaten Fälle mit *B. parapertussis* ausgeschlossen.

Pertussis-Inzidenz im zeitlichen Verlauf

Die Anzahl der Pertussisfälle zeigte im zeitlichen Verlauf der letzten zwei Dekaden starke zyklische Schwankungen in Ostdeutschland mit Gipfeln im Abstand von jeweils circa fünf Jahren (s. Abb. 1). Dieses Muster wird ebenfalls in anderen westlichen Ländern mit hohen Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen beschrieben.^{32,33} Mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 10 und 40 Erkrankten pro 100.000 Einwohner gehört Pertussis zu den sechs häufigsten Infektionskrankheiten, für die derzeit Surveillancedaten im Rahmen des IfSG erhoben werden.

Alters- und geschlechterspezifische Pertussisinzidenz

Im Säuglingsalter erkranken Jungen etwas häufiger als Mädchen. In allen anderen Altersklassen werden mehr Erkrankungen bei Frauen bzw. Mädchen, und somit auch bei Frauen im gebärfähigen Alter, im Vergleich zu Männern bzw. Jungen übermittelt. Der geschlechterspezifische Unterschied beträgt 30%, gemittelt über alle Altersklassen.



Abb. 1 | Jährliche Inzidenz der an das RKI übermittelten Pertussisfälle im Zeitraum 2002–2018.

Grau gepunktete Linie: östliche Bundesländer; hellblau gepunktete Linie: westliche Bundesländer; blaue Linie: alle 16 Bundesländer zusammen (Wochenjahr: 1. bis 52. oder 53. Kalenderwoche)

Durchschnittliche Inzidenz (nach Alterklasse/100.000 Einw.)

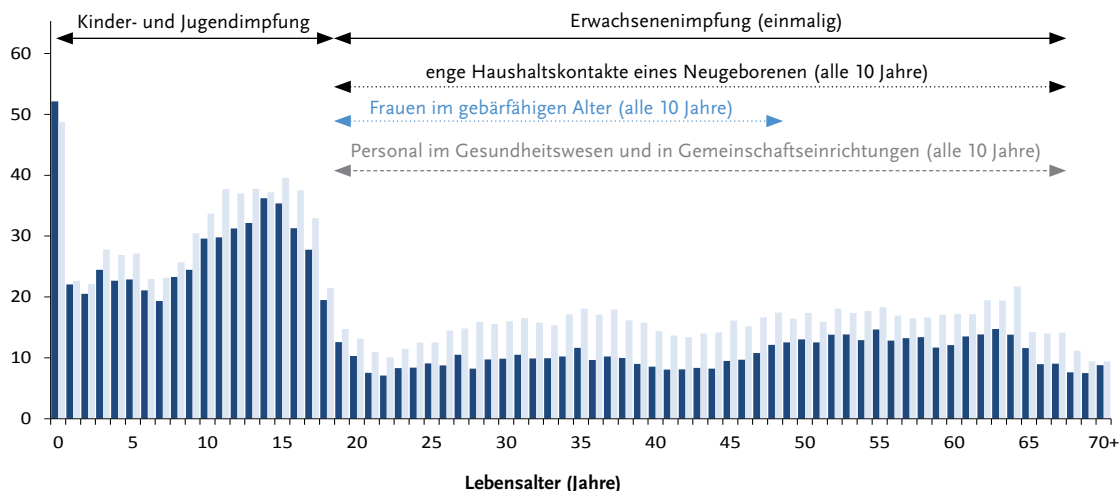


Abb. 2 | Durchschnittliche jährliche Inzidenz von Pertussis nach Lebensalter und Geschlecht (dunkelblaue Balken: männlich; hellblaue Balken: weiblich), nach IfSG im Zeitraum 2014–2018.

Dargestellt sind zudem die derzeit (Stand August 2019) gültigen Impfempfehlungen für Pertussis (Standardimpfungen: durchgehender Pfeil; Indikationsimpfungen: gepunkteter Pfeil; berufliche Indikationsimpfung: gestrichelter Pfeil)

Pertussis tritt überwiegend im Kindes- und Jugendalter auf, wird aber auch bei Erwachsenen häufig diagnostiziert (s. Abb. 2). Erkrankte Personen sind ein wichtiges Reservoir für die Übertragung von *B. pertussis* auf deren Kontakte. Um die allgemeine Krankheitslast durch Pertussis zu reduzieren, gibt es in Deutschland für alle Altersgruppen ab dem Alter von 2 Monaten Impfempfehlungen mit dem Ziel, einen Gemeinschaftsschutz aufzubauen.

Trotz der bestehenden Impfempfehlungen erkranken insbesondere Säuglinge sehr häufig an Pertussis und zwar vornehmlich in den ersten sechs Lebensmonaten (s. Abb. 3). Dies zeigt den dringlichen Bedarf, insbesondere bei jungen Säuglingen für einen besseren Schutz vor einer Pertussis zu sorgen. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz im Zeitraum 2014–2018 liegt in Deutschland bei 50 Pertussisfällen pro 100.000 Säuglinge (Lebensalter < 1 Jahr).

Relativer Anteil an Hospitalisierungen (%) (n = 3.138)

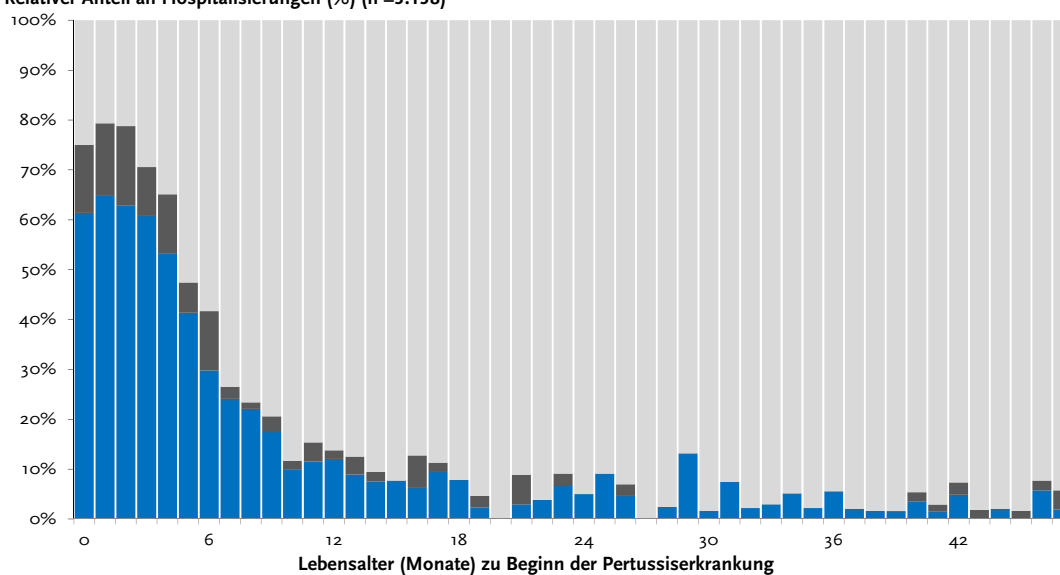


Abb. 3 | Anteil der Hospitalisierung bei Pertussiserkrankten in den ersten 48 Lebensmonaten.

Angaben zu Erkrankungsbeginn, Geburtsdatum und Krankenhausbehandlung wurden bei n = 3.138 Fällen im Alter < 4 Jahre im Meldezeitraum 2014–2018 übermittelt (blau: Hospitalisierung wegen einer Pertussis; dunkelgrau: Hospitalisierungsgrund unbekannt oder Angabe eines anderen Hospitalisierungsgrundes bei gleichzeitig bestehender Pertussis; hellgrau: nicht hospitalisiert).

Eine Capture-Recapture-Studie bei Säuglingen zu Pertussis-Hospitalisierungen in Deutschland hat eine Untererfassung der Surveillancedaten für Pertussis von 39 % für den Zeitraum 1.7.2013–30.6.2015 geschätzt.³⁴ Die Untererfassung war mit 40 % in den westlichen Bundesländern deutlich höher als in den östlichen Bundesländern mit 21%. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte in der schon länger bestehenden Meldepflicht in den östlichen Bundesländern liegen.

Krankheitslast bei Säuglingen im Alter ≤ 3 Monaten

Die über fünf Jahre (2014–2018) gemittelten Inzidenzen einer Pertussis und einer Pertussis-bedingten Hospitalisierung in Deutschland bei Säuglingen im Alter von ≤ 3 Monaten lagen bei 80,1/100.000 (Erkrankung) bzw. 50,4/100.000 (Hospitalisierung) und für das Hochinzidenzjahr 2017 sogar bei 110,5/100.000 bzw. 75,0/100.000 (IfSG-Melddaten, RKI, Datenstand 3. Januar 2019). Nach den Daten der Capture-Recapture-Studie.³⁴ muss davon ausgegangen werden, dass die Meldezahlen eine deutliche Unterschätzung darstellen. Addiert man zu den Inzidenzen aus den Meldezahlen die in dieser Studie ermittelten 39 % hinzu, liegen die durchschnittlichen Inzidenzen für eine Pertussis und eine Pertussis-bedingte Hospitalisierung während der ersten drei Lebensmonate bei 111,3 bzw. 70,1/100.000 Säuglingen für den Zeitraum 2014–2018.

Todesfälle

Pertussis-bedingte Todesfälle im Kindesalter betreffen fast ausschließlich Säuglinge im Alter von < 4 Monaten.² Seit Beginn der Meldepflicht in Deutschland wurden zwei Säuglinge im Alter von zwei und vier Monaten als an Pertussis verstorben gemeldet (Melddaten, RKI). Cherry et al. berichten von einer deutlich höheren Letalitätsrate von 5 % bei Säuglingen im Alter von ≤ 3 Monaten, die wegen ihrer Pertussis in den USA hospitalisiert waren.²⁶

7. Impfung

7.1. Verfügbare Impfstoffe

In Deutschland sind seit Mitte der 90er Jahre mehrere Impfstoffe mit azellulärer Pertussiskomponente für Erwachsene zugelassen (s. Tab. 1 des Anhangs mit weiteren Erläuterungen zu den Impfstoffen).

Ganzkeim-Pertussisimpfstoffe werden seit dem Jahr 2000 in Deutschland nicht mehr verwendet.

Für die Impfstoffe Covaxis und Repevax wurde kürzlich die Zulassung auf das 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft erweitert und für Boostrix und Boostrix-Polio liegt eine Zulassungserweiterung für den Einsatz im 3. Trimenon vor. Tdap-Immun ist nicht explizit für eine Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen.

8. Systematische Literaturübersicht zur Sicherheit und Effektivität der Impfung mit Pertussis-haltigen Impfstoffen in der Schwangerschaft

8.1. Methodik

Zu den Fragestellungen nach der Wirksamkeit und Sicherheit der Pertussisimpfung schwangerer Frauen standen zu Beginn der Literaturrecherche 6 systematische Reviews zur Verfügung.^{3,35-39} Allerdings waren mehrere kürzlich publizierte Studien noch nicht eingeschlossen. Nicht alle Reviews adressierten das komplette Spektrum klinisch relevanter Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte für Mutter und Kind. Außerdem wurden in den etwas älteren Reviews nicht die inzwischen empfohlenen methodischen Werkzeuge zur Bewertung des *Risk of Bias (RoB)* und der Evidenzqualität verwendet. Diese liefern wichtige Informationen zur Entscheidungsfindung der STIKO. Es wurde deshalb ein neuer systematischer Review zur Sicherheit und Effektivität nach der Methodik der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* erarbeitet mit einer eigenen Bewertung des *RoB* der eingeschlossenen Studien.⁴⁰

Die „PICO-Kriterien“ (*Population, Intervention, Comparator und Outcomes*) wurden wie folgt definiert: Als Population wurden schwangere Frauen und ihre Säuglinge definiert. Die Intervention besteht aus einer azellulären Pertussis-haltigen Impfung in der Schwangerschaft (Tdap oder Tdap-IPV); der *Comparator* (Vergleichsintervention) besteht für Sicherheitsendpunkte aus einer Placebo-Impfung, keiner Impfung, einer Tetanus-Impfung oder einer Tetanus-Diphtherie-Impfung. Für Effektivitätseindpunkte konnten auch andere Impfstoffe (z. B. Influenzaimpfung) als Vergleichsintervention eingesetzt wor-

den sein. Mögliche *Outcomes* (Endpunkte) wurden von der Arbeitsgruppe nach ihrer Wichtigkeit für die Entscheidungsfindung anhand einer Skala von 1–9 bewertet (s. Tab. 2 im Anhang). Als kritisch bzw. wichtig wurden Endpunkte mit einer Bewertung von 7–9 bzw. 4–6 eingestuft.

Es wurde eine sehr breite Suchstrategie angewendet, die die Literatur zur Sicherheit und Effektivität und darüber hinaus zu den u. g. weiteren Fragestellungen erfassen sollte (s. Anhang). Es wurde nach Publikationen in EMBASE (Excerpta Medica dataBASE) und Medline im Publikationszeitraum vom 1.1.2010–26.2.2018 gesucht. Am 10.1.2019 wurde diese Suche noch einmal mit einem überlappenden Einschlussdatum zur ersten Suche in PubMed wiederholt. Des Weiteren wurde nach Studien in Clinical Trials.gov, Cochrane Data base of clinical trials und OpenGray gesucht.

Als geeignet für die Bewertung von Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkten galten randomisierte kontrollierte Studien (RCT), quasi-experimentelle Studien, nicht-randomisierte Studien (einschließlich *before and after* Studien, prospektive und retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien) und analytische Querschnittstudien. Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe mussten eine Pertussis-haltige Impfung erhalten haben. Für Effektivitätendpunkte mussten die Studienteilnehmer der Vergleichsgruppe Placebo, keine Impfung oder eine andere nicht-Pertussis-haltige Impfung erhalten haben. Für Sicherheitsendpunkte wurden als Vergleichsgruppen mit Placebo oder anderen Tetanus-haltigen, nicht jedoch Influenzaimpfstoffen geimpfte Personen verwendet.

Das Screening der Titel, Abstracts und Volltexte auf relevante Publikationen wurde von zwei Wissenschaftlern (WH & SVB) unabhängig voneinander durchgeführt. Alle Volltexte von Publikationen, die von mindestens einem der beiden Wissenschaftler für wichtig erachtet wurden, wurden auf ihre Relevanz geprüft und dann ein Konsensus bezüglich des Einschlusses erreicht.

Zur Bewertung des *RoB* wurde das *Cochrane risk of bias tool*⁴¹ für RCT verwendet (s. Tab. 8 a und b im Anhang). Für nicht-randomisierte Studien (sowohl

Kohorten- als auch Fall-Kontroll-Studien) wurde das *Robins-I-Tool*⁴² verwendet. Das *RoB* wurde immer von mindestens zwei Wissenschaftlern (TH, SVB, WH) bewertet und im Konsensverfahren konzentriert. Studienrelevante Daten sowie die Daten zu den „kritischen“ und „wichtigen“ Sicherheitsendpunkten wurden ebenfalls von mindestens zwei Wissenschaftlern systematisch erfasst, abgeglichen und in Übersichtstabellen zusammengefasst.

Die Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht durch Meta-Analysen zusammengefasst, da die Endpunkte in den verschiedenen Studien entweder nicht vergleichbar definiert waren und sich die Studiendesigns von potenziell zu poolenden Studien unterschieden. Zudem wäre nur ein Pooling nicht adjustierter Daten möglich gewesen, da sich die Confounder-Sets, für die adjustiert wurde, in den verschiedenen Studien unterschieden. Wie unten weiter ausgeführt, wurde das *RoB* trotz Adjustierung für Confounder in den meisten Studien als hoch eingeschätzt. Daher hätte ein Pooling ohne Adjustierung keinen Mehrwert erzielt.

Anschließend wurden die Daten zur Erstellung eines *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-Evidenzprofils in die Computer-Software GRADEprofler (Version 3.6) eingelesen, die auch für die Berechnung der Risikodifferenzen genutzt wurde.

Die Qualität der Evidenz wurde mit Hilfe der GRADE-Methodik ermittelt (s. Tab. 3 im Anhang). Studienergebnisse zu weiteren, nicht als kritisch oder wichtig gewerteten Endpunkten wurden mittels narrativer (nicht systematischer) Reviews adressiert.

Weitere Fragestellungen zur Immunantwort bei schwangeren Frauen und bei Säuglingen nach den Routineimpfungen (*Blunting*), sowie der Notwendigkeit bzw. Sicherheit einer Impfung in jeder Schwangerschaft, zur Impfstrategie, zur Implementierung und zur Kosteneffektivität in anderen Ländern wurden mittels orientierender Literaturrecherchen untersucht.

Die Literatursuche am 26.2.2018 ergab 1.002, die Wiederholung am 10.1.2019 nochmals 271 neue Treffer. Nach dem Titel- und Abstract-Screening wurden

199 Volltextartikel durchgesehen (s. Abb. 1 des Anhangs). 177 Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien für das systematische Review; sie sind mit kurzer Begründung zu ihrem Ausschluss im online Anhang aufgeführt (s. Tab. 4 im Anhang). Wo sie dennoch unterstützende Evidenz liefern, wird in den entsprechenden Textabschnitten weiter auf sie eingegangen.

8.2. Ergebnisse der Literaturrecherche zur Sicherheit azellulärer Pertussis-haltiger Impfstoffe in der Schwangerschaft

Vierzehn Studien erfüllten die engeren Einschlusskriterien für die Bewertung von akuten schwangerschafts-, perinatalen oder säuglingsbezogenen Sicherheitsendpunkten, darunter 3 RCT⁴³⁻⁴⁵ und 11 nicht-randomisierte Studien.⁴⁶⁻⁵⁶ Die Studien wurden in Belgien, Großbritannien, Kanada, Neuseeland, Vietnam, und den USA durchgeführt (s. Tab. 5a im Anhang). In diesen 14 Studien waren insgesamt ca. 1,4 Millionen schwangere Frauen eingeschlossen, davon erhielten 199.846 eine Pertussis-haltige Impfung. Dabei ist berücksichtigt, dass sich die Studienpopulationen der vier *Vaccine Safety Datalink* Studien aus den USA^{47,48,51,52} überlappten. In allen Studien handelte es sich um Impfungen mit einem azellulären Tdap- oder Tdap-IPV-Impfstoff; Vergleichsgruppen wurden mit Placebo oder gar nicht geimpft, mit Ausnahme zweier RCT, in denen die Vergleichsgruppe mit einem Tetanusimpfstoff geimpft worden war.^{43,45}

8.2.1. Risk of Bias in Studien zur Sicherheit azellulärer Pertussis-haltiger Impfstoffe in der Schwangerschaft

Das *RoB* wurde für einen RCT als *high*⁴³ und für die beiden anderen als *low*^{44,45} eingestuft (s. Tab. 8 a im Anhang). In den RCT von Munoz et al.⁴⁴ und Halperin et al.⁴⁵ war der Impfadministrator nicht verblindet. Die im vorliegenden Review verwendeten Endpunkte „Fieber > 38°C“, „Frühgeburt“ und „Fehlbildungen“ für Munoz et al.⁴⁴ und „Frühgeburt“ und „Präeklampsie und Eklampsie“ für Halperin et al.⁴⁵ sollten hiervon nicht beeinflusst worden sein. Die Fallzahl aller 3 RCT war für die Bewertung der Immunantwort auf die Impfung in der Schwangerschaft ausgelegt und hatte demzufolge unzureichende Teilnehmerzahlen für die Bewertung von seltenen Sicherheitsendpunkten.

Die 11 nicht-randomisierten Studien, die für Sicherheitsendpunkte relevant waren, wurden bezüglich des *RoB* alle als *serious* (n = 8) oder sogar *critical* (n = 3) eingestuft (s. Tab. 8a im Anhang). Hauptgründe für diese Bewertung waren Confounding, Selektionsbias und unpräzise Endpunktdefinitionen. Bei keiner Studie konnte residuales Confounding ausgeschlossen werden. In den meisten Studien wurden Hinweise auf einen *healthy vaccinee bias* gesehen. Vorbestehende Komorbiditäten (z. B. arterieller Hypertonus,^{48,51,55} Herzerkrankungen,⁵¹ Diabetes mellitus,^{48,55} pulmonale Erkrankungen^{48,51}) und Überweisungen zur Hochrisiko-Schwangerenbetreuung⁵⁵ waren häufiger bei ungeimpften als bei geimpften Frauen. Zusätzlich war auch die Inanspruchnahme von Gesundheitsmaßnahmen unterschiedlich zwischen geimpften und ungeimpften Frauen: Tdap-geimpfte Frauen hatten eine höhere Influenzaimpfquote,^{46,50,53,57} mehr Ultraschalluntersuchungen^{53,57} während der Schwangerschaft und mehr und früher beginnende Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen,^{46,51,53,55} als ungeimpfte Frauen. Die Unterschiede bei den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen waren meist statistisch signifikant.^{46,51,55}

In zwei Studien^{51,58} wurde ein großer Anteil (74 bzw. 79 %) der initial identifizierten Studienteilnehmerinnen von den Analysen ausgeschlossen, z. B. Frauen mit nicht durchgehendem Versicherungsschutz oder mit Mehrlingsschwangerschaften, Tot- oder Frühgeburten in der Anamnese. Dies schränkte die Möglichkeit einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse erheblich ein. Der Ausschluss von Schwangerschaften, die in einer Totgeburt oder einem Abort endeten, führte möglicherweise zu einem Selektionsbias, da sowohl die Impfung als auch das antizipierte negative *Outcome* (z. B. eine angeborene Fehlbildung) Ursachen für eine Totgeburt bzw. einen Abort sein können.

Fünf Studien basierten auf Abrechnungsdaten,^{47,48,51,53,58} bei denen möglicherweise schwerwiegendere Diagnosen bevorzugt kodiert wurden. In diesen Studien wurden Sicherheitsendpunkte basierend auf ICD-Kodierungen definiert. Dies stellt wahrscheinlich eine relevante Biasquelle für Endpunkte dar, die sehr variabel definiert werden können, wie z. B. Amnioninfektionssyndrom (AIS),

aber weniger für „objektive“ Endpunkte wie die Aufnahme auf eine Neugeborenenintensivstation. Auch in Studien, die auf der Durchsicht von Krankenakten beruhten,^{46,49} wurden keine standardisierten Falldefinitionen verwendet, z. B. nach den Vorgaben der *Brighton Collaboration*.⁵⁹ Allerdings dürfte eine diesbezügliche Fehlklassifizierung von Diagnosen nicht differentiell sein. Schließlich wurde in den Studien, die auf Patientenakten^{46,49,54,55} und zum Teil auch jenen, die auf Abrechnungsdaten^{47,48,51,57,58} oder administrativen Gesundheitsdaten^{50,56} basierten, häufig von den Autoren auf die Möglichkeit einer Fehlklassifizierung des Impfstatus oder der Endpunkte hingewiesen. So reichte das Fehlen der Dokumentation einer Impfung oder einer Diagnose in den Krankenakten/Daten für die Klassifizierung als ungeimpft. Eine Fehlklassifizierung des Impfstatus würde in aller Regel bedeuten, dass ein Teil der als nicht geimpft eingestuft Frauen möglicherweise doch eine Impfung bekommen haben könnte; dies würde zu einer Unterschätzung von möglichen Zusammenhängen mit den Endpunkten führen. Ein derartiges Risiko könnte in den auf Krankenhausakten basierenden Studien^{46,49,54,55} höher sein als in Studien, die auf großen Krankenversicherungsdatenbasen beruhten^{47,48,51,57,58} (s. Tab. 8a im Anhang).

Für die eingeschlossenen Frauen und Säuglinge war die Vollständigkeit der erhobenen Daten meist hoch. Anhaltspunkte für selektives Berichten von Ergebnissen lagen nur selten vor.

8.3. Ergebnisse der Literaturrecherche zur Effektivität azellulärer Pertussis-haltiger Impfstoffe in der Schwangerschaft

Unsere Einschlusskriterien für die Bewertung der Impfeffektivität erfüllten acht Originalstudien, vier Kohorten-⁶⁰⁻⁶³ und vier Fall-Kontroll-Studien⁶⁴⁻⁶⁷ (s. Tab. 5b im Anhang).

Die Studienpopulation der erstveröffentlichten Kohortenstudie von Amirthalingam et al.⁶⁰ und die Population der Fall-Kontroll-Studie von Dabrera et al.⁶⁵ sind zu einem großen Teil in der zweiten Kohortenstudie von Amirthalingam et al.⁶¹ enthalten, die eine Aktualisierung der Daten aus der ersten Studie darstellt (persönliche Kommunikation mit G. Dabrera, 17.10.2018).

Unter Berücksichtigung dieser Überschneidung wurde insgesamt eine Population von 855.546 Mutter-Kind-Paaren in unsere Bewertung eingeschlossen. Unter diesen traten insgesamt 682 Pertussisfälle bei Säuglingen im Alter von < 3 Monate (davon 257 im Alter < 2 Monate) auf. Unter den 682 Pertussisfällen waren 84 (12 %), deren Mütter während der Schwangerschaft einen azellulären Tdap- oder Tdap-IPV-Impfstoff erhalten hatten. Die Zahl der Nicht-Erkrankten musste für die Kohortenstudie von Amirthalingam et al.⁶¹ geschätzt werden, da hier die Impfeffektivität anhand der Screeningmethode berechnet worden war. Von den insgesamt eingeschlossenen 854.864 nicht Erkrankten (Kontrollpersonen in Fall-Kontroll-Studien und Nicht-Erkrankte in Kohortenstudien) waren 205.919 (24 %) Mütter während der Schwangerschaft mit einem azellulären Tdap- oder Tdap-IPV-Impfstoff geimpft worden.

8.3.1. Risk of Bias in Studien zur Effektivität azellulärer Pertussis-haltiger Impfstoffe in der Schwangerschaft

Die RoB-Bewertung der Studien zur Effektivität fiel insgesamt deutlich positiver aus als die der Studien zur Sicherheit der Impfung (s. Tab. 8b im Anhang). Insbesondere wurde das Risiko für *Bias in classification of interventions*, *Bias due to deviations from intended interventions*, *Bias in measurement of outcomes* und *Bias in selection of reported results* fast durchweg als niedrig eingeschätzt. Dennoch wurde in der Gesamtbewertung das RoB bei 5 von 8 Studien als *serious* eingestuft^{60,61,63,65,67} und nur bei 3 Studien als *moderate*.^{62,64,66} Die Hauptgründe für diese Bewertung waren Selektionsbias und ungenaue Endpunktdefinitionen.

Die beiden Studien von Amirthalingam et al.^{60,61} bedienen sich der Screeningmethode für die Berechnung der Impfeffektivität und konnten daher nur für Alter und Zeitintervall adjustieren.

Residuales Confounding musste auch für alle anderen Studien angenommen werden, da häufig die Adjustierung für Confounder ungenügend war. Daher und weil es Anzeichen dafür gab, dass geimpfte Frauen ein besseres Gesundheitsprofil hatten als ungeimpfte, erscheint ein *healthy vaccinee bias* als sehr wahrscheinlich (z. B. häufigere Influenzaimpfungen und Ultraschalluntersuchungen in der

Schwangerschaft bei geimpften Frauen,⁶³ Zigarettenraucher im Haushalt häufiger bei ungeimpften^{64,66}). Dieser führt möglicherweise zu einer Überschätzung der Vakzineeffektivität (VE) in diesen Studien.

Die Fall-Kontroll-Studie von Skoff et al.⁶⁷ erhielt ebenfalls eine Gesamtbewertung *serious RoB*, da zwei Drittel der initial identifizierten Studienpopulation aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen und zudem deutliche Hinweise auf einen Selektionsbias gesehen wurden (der Bildungsgrad und die geografische Verteilung der eingeschlossenen Personen unterschieden sich signifikant von den ausgeschlossenen Personen). Die häufigsten Gründe für den Studienausschluss waren Nicht-Erreichbarkeit und ein fehlendes Einverständnis der Mütter. Möglicherweise hatten diese Personen auch insgesamt ein ungünstigeres Gesundheitsverhalten mit niedrigerer Inanspruchnahme von Impfungen in der Schwangerschaft.

Die aktuellste Kohortenstudie aus den USA⁶³ wurde mit einem *serious RoB* bewertet, da keine klare Falldefinition mit Laborkriterien vorlag und der Anteil der laborbestätigten Fälle in den Untergruppen nicht bekannt war.

8.4. Sicherheit azellulärer Pertussishaltiger Impfstoffe in der Schwangerschaft

Im Folgenden werden die Ergebnisse der identifizierten Studien für die Sicherheitsendpunkte kurz dargestellt. In drei RCT⁴³⁻⁴⁵ und einer nicht-randomisierten Studie⁵⁶ wurde nur Adacel (entspricht Covaxis) verwendet, in zwei Studien nur Boostrix,^{50,54} in einer Studie Adacel und Boostrix⁵⁵ und in der britischen Studie Repevax.⁴⁹ In den meisten Studien aus den USA wurde der verwendete Impfstoff nicht angegeben.^{46-48,51-52,57} Es ist anzunehmen, dass beide der in den USA verfügbaren Impfstoffe (Adacel und Boostrix) zur Anwendung kamen. Eine robuste impfstoffspezifische Analyse war nicht möglich.

8.4.1. Akute systemische unerwünschte Ereignisse

Fieber

Die Häufigkeit von Fieber nach einer Tdap-Impfung in der Schwangerschaft berichteten vier^{43,44,52,54} der eingeschlossenen Studien (s. Tab. 6 im Anhang).

Die Definitionen von Fieber waren sehr unterschiedlich (selbstberichtetes bis behandlungsbedürftiges Fieber), ebenso der Beobachtungszeitraum (3 Tage nach Impfung bis die gesamte Schwangerschaft). Es wurden Fieberraten zwischen 0,03 % und 3 % angegeben und Fieber trat häufiger unter geimpften als unter ungeimpften Schwangeren auf. Im RCT von Munoz et al.⁴⁴ hatte 1/33 (3 %) der schwangeren Frauen Fieber > 38 °C innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung, während dies auf 0/15 (0 %) der Placebo-geimpften schwangeren Frauen zutraf. Allerdings war Fieber in dieser Studie bei schwangeren Frauen nach Tdap-Impfung nicht signifikant häufiger als bei nichtschwangeren Tdap-geimpften Frauen. Hoang et al.⁴³ berichteten von einem Fall von Fieber innerhalb eines Tages nach Tdap-Impfung bei 52 geimpften Frauen (1,9 %) versus keinem Fieberfall in der Kontrollgruppe (n = 48).

In einer kleinen prospektiven Kohortenstudie von Maertens et al.⁵⁴ wurde bei 1/57 geimpften Schwangeren und bei 0/42 nicht-geimpften schwangeren Kontrollen über das Auftreten von Fieber (nicht näher definiert) berichtet. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Kharbanda et al.⁵² basierend auf Daten des *Vaccine Safety Datalink* wurde behandlungsbedürftiges Fieber innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung bei 0,03 % beobachtet, im Vergleich zu 0,006 % bei nichtgeimpften schwangeren Frauen.

Fieber ist eine bekannte unerwünschte Wirkung der Tdap-Impfung, die in vergleichbarer^{44,53,68} oder geringerer Häufigkeit^{53,69} bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren auftritt. Die Spannweite der berichteten Fieberraten in den eingeschlossenen Studien ist durch die unterschiedlichen Definitionen erklärbar (selbstberichtetes Fieber versus von Gesundheitspersonal gemessenes Fieber versus ärztlich behandeltes Fieber). Basierend auf der größten Kohortenstudie, die Angaben zu behandlungsbedürftigem Fieber berichtete,⁵² berechneten wir, dass mit lediglich sechs zusätzlichen Fieberereignissen pro 100.000 geimpfter schwangerer Frauen gerechnet werden muss, verglichen mit keiner Impfung (absolute Risikodifferenz zwischen geimpften und ungeimpften Frauen mit GRADE profiler software berechnet).

Weitere akute unerwünschte Ereignisse

Weitere akute unerwünschte Ereignisse (*adverse events* = AE) wurden von uns nicht systematisch bewertet; jedoch wurden aus keiner der identifizierten Studien Signale für schwerwiegende AE berichtet.

In einem RCT war das Auftreten von leichtem, lokalem Schmerz oder Muskelschmerz innerhalb von 48 Stunden nach der Tdap-Impfung im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht (8/90 [9%] vs. 5/81 [6%]).⁷⁰ In einem anderem RCT waren ausgeprägte Muskelschmerzen häufiger nach Tdap- als nach Td-Impfung beobachtet worden (4,4% vs. 0%; $p = 0,014$).⁴⁵ Munoz et al.⁴⁴ berichteten diesbezüglich jedoch keine Unterschiede. Fortner et al.⁶⁸ berichteten über häufigeres Auftreten von moderaten oder schweren lokalen Schmerzen bzw. Unwohlsein nach Tdap-Impfung Schwangerer im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen (17,9% vs. 11,1%, $p = 0,03$ bzw. 10,4% vs. 4,9%, $p = 0,03$).

Kharbanda et al.⁵² berichteten keine Unterschiede bezüglich des Auftretens behandlungsbedürftiger allergischer Reaktionen oder Krampfanfälle in den 3 Tagen nach der Impfung bei schwangeren Frauen ($n = 53.885$) verglichen mit nichtgeimpften schwangeren Frauen ($n = 109.253$). Ebenfalls konnte innerhalb von 42 Tagen nach der Tdap-Impfung kein Unterschied im Auftreten behandlungsbedürftiger neurologischer Ereignisse (neurovegetative Störungen, Erkrankungen der Hirnnerven, degenerative/demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), periphere Neuropathien, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitiden, Bewegungsstörungen, Lähmungen, spinocerebelläre Erkrankungen), Proteinurie oder venöser Thromboembolien beobachtet werden.⁵²

8.4.2. Schwangerschafts- und peri-/neonatale unerwünschte Ereignisse

Totgeburt

In den drei RCT wurde nur über eine einzige Totgeburt berichtet, die in der Kontrollgruppe (Tetanus-Impfung) in der Studie von Hoang et al.⁴³ auftrat. In keiner der 4 nicht-randomisierten Studien,^{46,49,55,56} die zu diesem Endpunkt berichteten, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Pertussis-haltigen Impfung in der Schwangerschaft und Totgeburten beobachtet (s. Tab. 6 im Anhang);

alle Effektschätzer in diesen Studien lagen unter 1,0. Totgeburten traten in 0–0,3% bzw. 0,1–0,9% der Schwangerschaften von Tdap- oder Tdap-IPV-geimpften bzw. ungeimpften Frauen auf.

Neonatale Todesfälle

Nur 2 Studien berichteten zu neonatalen Todesfällen;^{49,55} in beiden wurden nur wenige Todesfälle beobachtet ohne signifikanten Unterschied hinsichtlich des Impfstatus der Mutter (s. Tab. 6 im Anhang).

Frühgeburt

In 10 der eingeschlossenen Studien wurde die Häufigkeit von Frühgeburten untersucht (s. Tab. 6 im Anhang). Meist wurde dies definiert als eine Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW); bei DeSilva et al.⁴⁷ konnte der Anteil nur für Geburten vor der 34. SSW berechnet werden. In den drei RCT⁴³⁻⁴⁵ traten nur wenige Frühgeburten auf; die Häufigkeit unterschied sich nicht zwischen Frauen, die eine Tdap- bzw. Placebo-, Tetanus- oder Td-Impfung erhalten hatten. In allen nicht-randomisierten Studien war das Risiko für eine Frühgeburt höher bei nicht Tdap-geimpften Frauen, und dies meist signifikant oder knapp signifikant, auch in Analysen, die für potenzielle Confounder adjustiert waren (s. Tab. 6 im Anhang). Bei Layton et al.⁵³ traf dies allerdings nur für Frauen zu, die im empfohlenen Zeitintervall von 27.–36. SSW geimpft wurden. Frauen, die vor der 27. SSW geimpft wurden, hatten ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburten als nicht Tdap-geimpfte Frauen. Ein geringerer Anteil an Frühgeburten unter den Geimpften könnte ein Indiz für einen *healthy vaccinee bias* sein.

Niedriges Geburtsgewicht

Niedriges Geburtsgewicht (*low birth weight* (LBW; < 2.500 g) oder *very low birth weight* (VLBW; < 1.500 g) wurde explizit in nur 3 Studien untersucht.

Donegan et al.⁴⁹ berichteten zum Endpunkt *intrauterine growth retardation*/LBW, Berensen⁴⁶ untersuchten LBW und VLBW getrennt, und Griffin et al.⁵⁰ untersuchten den Endpunkt „fetale Wachstumsrestriktion“. Es wurde in keiner dieser Studien ein Zusammenhang mit einer Pertussis-haltigen Impfung in der Schwangerschaft und den beschriebenen Geburtsgewichtsendpunkten beobachtet.

Fehlbildungen

Die Definition und Erfassung von Fehlbildungen variierte ebenfalls stark unter den 7 Studien, die hierzu berichteten. Zwei RCT berichteten zu Fehlbildungen: von Hoang et al.⁴³ wurden keine Fehlbildungen in den ersten 30 Lebenstagen beobachtet, während Munoz et al.,⁴⁴ die alle Säuglinge bis zum Alter von 13 Monaten beobachteten, eine Nierenbeckenerweiterung bei einem Säugling einer mit Tdap geimpften Mutter und eine kardiale Fehlbildung bei 2 Säuglingen von ungeimpften Müttern berichteten. In den 5 Beobachtungsstudien mit Angaben zu Fehlbildungen^{46,48,54-56} wurden verschiedene Fehlbildungen auf unterschiedliche Art (meist über Diagnose-Codes) ermittelt. In drei Studien wurden diese Endpunkte in der Krankenakte des Klinikaufenthalts zur Geburt erfasst.^{46,55,56} Maertens et al.⁵⁴ analysierten Endpunkte in den ersten 30 Lebenstagen und DeSilva⁴⁸ im ersten Lebensjahr. In keiner dieser Studien wurde ein Zusammenhang mit einer Pertussis-haltigen Impfung in der Schwangerschaft beobachtet, auch nicht in der Studie von DeSilva et al, in der ein möglicher Zusammenhang bei Frauen untersucht wurde, die im 1. Trimenon mit Tdap geimpft worden waren.⁴⁸

Sepsis beim Neugeborenen

Zu einer Sepsis beim Neugeborenen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Geburt berichteten Layton et al.,⁵³ allerdings unterschieden die Autoren nicht zwischen einer *early-onset* und *late-onset* Sepsis. Unabhängig vom Zeitpunkt der Impfung wurde bei Neugeborenen geimpfter Mütter seltener eine Sepsis kodiert als bei Neugeborenen ungeimpfter Mütter.

Aufnahme auf einer Neugeborenen Intensivstation (Neo-ITS)

Zu diesem Endpunkt berichteten Layton et al.⁵³ (in den 30 Tagen nach Geburt) und Berenson et al.⁴⁶ (kein Zeitraum angegeben). In beiden Studien war das Risiko für eine Neo-ITS-Aufnahme für Neugeborene geimpfter Mütter etwas geringer als für die ungeimpfter Mütter. Der Unterschied war jedoch jeweils nicht signifikant.

Präeklampsie und Eklampsie

In den 6 Studien^{45,49,51,54} die zu Präeklampsie/Eklampsie berichteten, war dieser Endpunkt heterogen definiert (s. Tab. 6 im Anhang). Layton et al.⁵³

beobachteten ein geringfügig aber signifikant selteneres Auftreten von Präeklampsie und Eklampsie bei ab der 27. SSW geimpften Frauen im Vergleich zu nicht geimpften (RR: 0,96; KI: 0,94–0,99). Bei Griffin et al.⁵⁰ traf dies für den Endpunkt „schwere Präeklampsie“ zu (RR: 0,61; KI: 0,39–0,94).

Amnioninfektionssyndrom (AIS)

Zum Endpunkt AIS liegen Ergebnisse aus sechs nicht-randomisierten Studien vor^{46,47,50,51,53,55} (s. Tab. 6 im Anhang). Alle Studien berichteten über ein erhöhtes Risiko für AIS bei Frauen, die eine Tdap-Impfung ab der 27. SSW erhalten hatten (s. Tab. 6 im Anhang). In den vier größten Studien, die zwischen 8.178 und 123.780 geimpfte Frauen einschlossen, wurde der Endpunkt mittels ICD-Codes aus großen elektronischen Datenbanken erhoben.^{47,50,51,53} Nur Berenson et al.⁴⁶ verwendeten eine detaillierte klinische Falldefinition zur Identifizierung von AIS aus elektronischen Krankenakten. Eine Studie⁵⁵ gab keine Endpunktdefinition an. Das relative Risiko für ein AIS lag zwischen 1,04 (95 % KI: 0,98–1,11) und 1,53 (95 % KI: 0,80–2,90). Drei Studien ermittelten einen statistisch signifikant erhöhten Effektschätzer.^{47,51,53}

Layton et al.⁵³ untersuchten das Risiko zusätzlich in einer Subgruppe von schwangeren Frauen, die alle gegen Influenza geimpft worden waren. Dies sollte die Analyse auf eine Gruppe einschränken, die homogener hinsichtlich des Inanspruchnahmeverhaltens von gesundheitlichen Versorgungsmaßnahmen war und insgesamt ein niedrigeres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen hatte. In diesem Kollektiv war der Zusammenhang zwischen Tdap-Impfung und AIS schwächer und nicht mehr signifikant: Das *propensity score* adjustierte RR bei zwischen der 27. und 36. SSW gegen Influenza geimpften Frauen lag bei 1,05; 95 % KI: 0,99–1,10 versus 1,14; 95 % KI: 1,10–1,18 in der gesamten Kohorte.

Beim AIS können die fetalen Membranen, die Amnionhöhle, das Fruchtwasser und die Plazenta von der Inflammation betroffen sein. Ein AIS wird meist ausgelöst durch aufsteigende bakterielle Infektionen.^{71,72} Es kann zu jeder Zeit während der Schwangerschaft oder Geburt auftreten und kann Ursache⁷¹ oder Folge⁷² eines vorzeitigen Blasensprunges sein. Das AIS ist entweder durch klinische Kriterien,^{71,73} mikrobiologische oder histologische

Befunde⁷² oder eine Kombination aus diesen Faktoren definiert. Ein klinisch relevantes AIS ist eine häufige Ursache von Frühgeburten und kann zu neonataler Sepsis führen.⁷² In den USA wird ein klinisch und/oder histologisch nachweisbares AIS bei 40–70% aller Frühgeburten und bei 1–13% aller zeitgerechten Geburten diagnostiziert.⁷² Aus immunologischer Perspektive erscheint es plausibel, dass eine Impfung in der Schwangerschaft einen inflammatorischen Prozess triggern kann. Während der Schwangerschaft durchläuft das mütterliche Immunsystem Veränderungen hinsichtlich seiner Aktivität: Das 1. Trimenon ist von einer lokalen Inflammation geprägt, die die tumorähnliche Einnistung des Feten begleitet. Im 2. Trimenon überwiegt die Immuntoleranz und im 3. Trimenon herrschen inflammatorische Signale vor, die letztlich die Geburt induzieren.⁷⁴ Die Tdap-Impfung ist lediglich einer von unzähligen Stimuli, die während der Schwangerschaft auf das mütterliche Immunsystem wirken. Wir haben keine Kenntnis von publizierten Studien, die die Konsequenzen einer Immunstimulation durch eine Impfung bei trächtigen Tieren untersucht haben.

Wenn es in den eingeschlossenen Studien einen kausalen Zusammenhang durch einen noch unbekanntem immunologischen Mechanismus zwischen der Tdap-Impfung und dem AIS geben sollte, würden wir ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten oder neonatale Sepsis bei Neugeborenen Tdap-Geimpfter erwarten. Das Gegenteil ist der Fall: Die Autoren von sieben Studien,^{46,47,50,51,53,55,56} einschließlich der Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen Tdap-Impfung und AIS zeigten,^{47,51,53} berichteten eine niedrigere Frühgeburtenrate bei geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren. Zudem war das Risiko für eine Aufnahme der Neugeborenen auf eine Intensivstation^{46,53} und für eine neonatale Sepsis¹⁸ niedriger bei Kindern geimpfter Mütter im Vergleich zu denen ungeimpfter Mütter.

Unter der Annahme, dass ICD-Codes aus elektronischen Datenbanken die klinische, mikrobiologische oder histopathologische Diagnose eines AIS nur ungenügend abbilden, nahmen Kharbanda et al.⁵¹ eine Validierung dieses Endpunkts mittels einer Subgruppenanalyse vor. Die Autoren wählten eine Zu-

fallsgruppe von 220 Frauen mit Krankenhaus-ICD-Codes für AIS in der elektronischen Krankenakte aus. Ein „wahrscheinliches AIS“ war definiert als der ICD-9-Code 658.41 in Kombination mit mindestens zwei klinischen Zeichen (mütterliche oder fetale Tachykardie, Fundus-Druckschmerz, purulentes oder übel riechendes Fruchtwasser). Basierend auf dieser Definition berechneten die Autoren einen positiv-prädiktiven Wert (PPW) für ein „wahrscheinliches AIS“ für den entsprechenden ICD-Code von nur 50%. Kharbanda et al. hatten ein adjustiertes Relatives Risiko (RR) für ein AIS von 1,19 (95% KI: 1,13–1,26) für alle geimpften Frauen und 1,11 (95% KI: 1,03–1,21) für Frauen, die in der 27.–36. SSW geimpft worden waren, im Vergleich zu nicht-geimpften Frauen geschätzt.⁵¹ Wandten die Autoren den errechneten PPW auf die Gesamtstudienpopulation an, so blieb der Zusammenhang zwischen einem AIS und der Tdap-Impfung statistisch signifikant. Dies war nicht der Fall, wenn nur Frauen einbezogen wurden, die zwischen der 27. und 36. SSW geimpft worden waren ($p = 0,07$).

Wir beobachteten in fast allen Studien einen ausgeprägten *healthy vaccinee bias* als Confounder, unabhängig vom Studiendesign. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass ein geringeres Risiko für das Auftreten von möglichen Folgen eines AIS ermittelt/gefunden wurde und dass das häufigere Diagnostizieren und Kodieren eines AIS möglicherweise auf eine bessere prä- und perinatale Versorgung und engmaschigere Überwachung von geimpften Frauen (Detektionsbias) zurückzuführen ist.

Eine weitere, mögliche Erklärung für die Assoziation zwischen einer Tdap-Impfung in der Schwangerschaft und dem Auftreten eines AIS könnte Confounding mit Periduralanästhesie (PDA) sein. Basierend auf einer Sekundäranalyse von Daten aus einem RCT berichteten Abramovici et al.⁷⁵ eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anwendung einer PDA und einem AIS, definiert als Fieber in Kombination mit einer ärztlichen Diagnose, derzufolge eine antibiotische Therapie erforderlich war. In dieser Studie wurden bei 70% der Patientinnen mit klinischem AIS, bei denen eine Plazentahistologie durchgeführt wurde (64%), akute, entzündliche Veränderungen in der Plazenta gefunden. Eine Plazentakultur wurde nicht veranlasst.

In der Kohortenstudie von Maertens et al.⁵⁴ erhielten 70 % der geimpften und 57 % der ungeimpften Frauen eine PDA. In der Subgruppenanalyse von Kharbanda et al.⁵¹ hatten 95 % der 220 Frauen eine PDA bekommen und 91 % erhielten eine antibiotische Behandlung (alle 220 Frauen waren Tdap-geimpft).⁵¹ Allerdings waren diese Informationen nicht für die gesamte Studienpopulation erhältlich. Eine PDA geht häufig mit einem protrahierten Geburtsverlauf und maternalem Fieber einher.^{76,77} Dies führt oftmals zu einer prophylaktischen antibiotischen Therapie.⁷⁷ Transitorisches mütterliches Fieber ohne klaren Fokus könnte daher als AIS verschlüsselt werden,⁷⁵ was zu einer „Überkodierung“ dieser Diagnose bei Frauen mit PDA führen könnte.

Da geimpfte Frauen in drei Studien, in denen eine signifikante Assoziation zwischen einer Tdap-Impfung und einem AIS gezeigt wurde, eine bessere pränatale Versorgung erhalten hatten als ungeimpfte Frauen (früher begonnene und häufigere Vorsorgeuntersuchungen⁵¹ und häufigere Ultraschalluntersuchungen)⁴⁰, ist es denkbar, dass sie auch häufiger eine PDA in Anspruch genommen hatten, als ungeimpfte Frauen. Leider wurden Raten für die PDA-Inanspruchnahme in keiner der Studien untersucht, die einen statistischen Zusammenhang zwischen dem AIS und der Tdap-Impfung festgestellt hatten.

Weitere Endpunkte

Vorzeitiger Blasensprung und postpartale Blutungen

Layton et al.⁵³ hatten in ihrer Studie basierend auf ICD-Codes ein gering erhöhtes Risiko für vorzeitigen Blasensprung (adjustiertes RR für Tdap in der 27.–36. SSW: 1,03; 95 % KI: 1,00–1,06 und für Tdap vor der 27. SSW: 1,08; 95 % KI: 1,02–1,15) und für postpartale Blutungen (adjustiertes RR für Tdap in der 27.–36. SSW: 1,23; 95 % KI: 1,18–1,28) beobachtet. Diese Zusammenhänge waren schwächer, wenn nur Frauen einbezogen wurden, die während der Schwangerschaft auch gegen Influenza geimpft worden waren, blieben jedoch signifikant (adjustiertes RR für vorzeitigen Blasensprung nach Tdap-Impfung in der 27.–36. SSW = 1,11; 95 % KI: 1,03–1,20 und für postpartale Blutung nach Tdap-Impfung in der 27.–36. SSW = 1,09; 95 % KI: 1,03–1,16 bzw. Tdap-Impfung < 27. SSW = 1,18; 95 % KI: 1,07–1,30). Donegan et al.⁴⁹ beobachteten in ihrer auf *Primary*

Care Daten beruhenden Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Tdap-Impfung in der Schwangerschaft und postpartalen Blutungen. In weiteren Studien wurden diese Endpunkte nicht untersucht.

Entwicklung und Gesundheit des Kindes im ersten bzw. bis zum 5. Lebensjahr

In 5 Studien wurden Säuglinge von Müttern, die in der Schwangerschaft mit bzw. nicht mit Tdap geimpft worden waren, im ersten bzw. bis zum 5. Lebensjahr hinsichtlich Gesundheitsindikatoren oder ihrer Entwicklung beobachtet.^{44,56,78,79} Shakib et al.⁵⁶ haben in ihrer gematchten retrospektiven Kohortenstudie Häufigkeiten von Diagnosen für eine Reihe von komplexen chronischen Erkrankungen im 1. Lebensjahr untersucht: Die Häufigkeit bei Säuglingen der geimpften Mütter war mit 3,6 % (95 % KI: 0,8–10,2 %) niedriger als mit 10,4 % (95 % KI: 7,2–14,4 %) bei Säuglingen nicht geimpfter Mütter. Im sehr kleinen RCT von Munoz et al.⁴⁴ wurden weder Unterschiede in den ersten 13 Lebensmonaten bei Gewicht, Länge und Kopfumfang festgestellt, noch hinsichtlich des Erreichens von Entwicklungsmeilensteinen (definiert nach der Bayley-III Skala für Kleinkindentwicklung [PsychCorp]). Maertens et al.⁸⁰ beobachteten in ihrer kleinen retrospektiven Kohortenstudie keinen Unterschied im Risiko für eine Hospitalisierung in den ersten 15–16 Lebensmonaten. Sukumaran et al.⁷⁹ beobachteten in einer großen Fall-Kontroll-Studie im Rahmen des *Vaccine Safety Datalink* keinen signifikanten Unterschied im Risiko für Hospitalisierungen (adjustiertes Odds Ratio [aOR] = 0,94; 95 % KI: 0,88–1,01) und Tod (aOR = 0,44, 95 % KI: 0,17–1,13) im ersten Lebensjahr in Bezug auf den Tdap-Impfstatus der Mutter. Schließlich haben Becerra-Culqui et al.⁷⁸ die Häufigkeit einer Diagnose des *Autism Spectrum Disorders* (ASD) bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft mit Tdap geimpft worden waren, mit Kindern ungeimpfter Mütter bis zum Alter von 5 Jahren verglichen. In der nichtadjustierten Cox Regression wurde kein Unterschied nach dem Impfstatus der Mutter beobachtet; nach Adjustierung hatten Kinder von geimpften Müttern ein signifikant niedrigeres Risiko, an ASD zu erkranken (0,85; 95 % KI: 0,77–0,95). Auch wenn die Diagnosen in den elektronischen Krankenakten nicht weiter validiert wurden, erscheint es nach dieser Studie, die mit einem moderaten *RoB* bewertet

wurde, sehr unwahrscheinlich, dass eine Tdap-Impfung in der Schwangerschaft das Risiko für Autismus erhöht.

Fazit Sicherheit

Für zwei Sicherheitsendpunkte wurden höhere relative Risiken für Tdap-geimpfte Frauen beobachtet als für ungeimpfte: mütterliches Fieber nach der Impfung und AIS. Es ist mit sechs zusätzlichen Fieberfällen pro 100.000 geimpfter Frauen zu rechnen. In sechs Studien wurde ein geringfügig und teilweise statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein AIS nach Tdap-Impfung ermittelt. Allerdings wurden in keiner dieser sechs Studien negative klinische Folgen einer Tdap-Impfung für den Schwangerschaftsverlauf oder das Neugeborene beobachtet, die üblicherweise mit einem AIS assoziiert sind. Dies lässt vermuten, dass die in diesen Studien kodierte Studiendiagnose AIS die normalerweise anhand vielfältiger klinischer Symptome oder anhand pathologischer Befunde gestellte Diagnose eines klinisch relevanten AIS nicht korrekt abbildete. Ein *healthy vaccine bias* spielt möglicherweise für die differentielle Häufigkeit der Kodierung bei geimpften Frauen eine Rolle.

Zusammengefasst zeigt die Studienlage, dass die Tdap-Impfung in der Schwangerschaft sicher ist.

8.4.3. Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in Abhängigkeit vom Abstand zu einer früheren Tdap- oder T-haltigen Impfung

In vier Studien wurde untersucht, ob akute unerwünschte Ereignisse nach Tdap-Impfung in der Schwangerschaft häufiger waren, wenn die Tdap-Impfung in der Schwangerschaft nach kürzerem Abstand zu einer Tetanus-haltigen Impfung appliziert wurde (es ist davon auszugehen, dass die Tetanuskomponente den am stärksten immunogenen Bestandteil der Impfung darstellt). Sukumuran et al.⁸¹ berichteten keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von *medically attended* Fieber, lokalen und allergischen Reaktionen zwischen Frauen, die in den letzten 2 Jahren bzw. in den letzten 2–5 Jahren Tdap bekommen hatten, jeweils im Ver-

gleich zu Frauen, die vor mehr als 5 Jahren zuletzt geimpft worden waren. Allerdings hatte die Studie für die Endpunkte Fieber, lokale und allergische Reaktionen nicht ausreichend Power. Wanlapakorn et al.⁸² beobachteten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von *low grade fever* nach Tdap zwischen 181 Frauen, die in den letzten 5 Jahren eine T-haltige Impfung bekommen hatten (5,5%), darunter 98 Frauen, die in der laufenden Schwangerschaft mindestens eine T-haltige Impfung erhalten hatten, und 189 Frauen, die keine solche Impfung in den letzten 5 Jahren bekommen hatten (4,8%). Auch lokale Schmerzen wurden in dieser Studie nicht in unterschiedlicher Häufigkeit zwischen diesen beiden Gruppen berichtet (13,4% vs. 14,4%). Die Autoren adjustierten jedoch nicht für mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Regan et al.⁸³ befragten Frauen, die größtenteils im 3. Trimenon mit Tdap geimpft wurden, zu AE in den 7 Tagen danach und verglichen Frauen mit vor 3–4 Jahren erfolgter Tdap-Impfung im Rahmen eines Kokon-Impfprogramms mit Frauen, die vorher noch nie mit Tdap geimpft worden waren. Es fand sich kein nennenswerter Unterschied in der Fieberrate (2,9% vs. 2,3%). Der Anteil von Frauen mit jeglicher AE war unter den 70 bereits vorher Tdap-geimpften Frauen jedoch signifikant höher: Von diesen suchten 3/70 (2,9%) einen Arzt wegen eines AE auf, während dies nur für 26/2.693 (1,0%) der erstmalig mit Tdap geimpften Schwangeren zutraf (OR = 4,59; 95% KI: 1,36–15,55). Fortner et al.⁶⁸ verglichen 198 schwangere Frauen, die bereits Tdap erhalten hatten (98 in den letzten 1–5 Jahren) mit 103, die erstmalig in der Schwangerschaft mit Tdap geimpft wurden, und fanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. akuter AE. In keiner der 3 Studien,^{55,81,82} die das Auftreten von schwangerschafts- oder perinatalen Endpunkten in Bezug auf frühere Tetanus-haltige Impfungen untersucht haben, traten diese häufiger bei Frauen auf, die vor kürzerem Tetanus-haltige Impfungen erhalten hatten.

8.5. Effektivität der Pertussisimpfung schwangerer Frauen zur Verhinderung von Pertussis, Pertussisbedingten Hospitalisierungen und Todesfällen bei Säuglingen im Alter von 0–3 Monaten

Verhinderung einer Pertussis im Alter von 0–2 Monaten

Über die Effektivität der Pertussisimpfung schwangerer Frauen zur Verhinderung von Pertussis bei Säuglingen innerhalb der ersten beiden Lebensmonate berichteten fünf der eingeschlossenen Studien (drei Kohortenstudien^{60,62} und zwei Fall-Kontroll-Studien,^{65,67} s. Tab. 7 im Anhang). Alle Studien verwendeten den Endpunkt „laborbestätigte Pertussis“. Auch in der Studie von Skoff et al.⁶⁷ die zusätzlich Fälle mit einer epidemiologischen Verbindung zu einem laborbestätigten Fall oder eine klinisch hinweisende Erkrankung zuließen, waren 94 % der Fälle laborbestätigt. Die Studie von Amirthalingam et al. aus dem Jahr 2016⁶¹ ist ein Update der Studie von 2014.⁶⁰ In beiden Studien^{60,61} lagen die aufgrund der Verwendung der Screening-Methode nur für Alter und Zeitperiode adjustierten Schätzer für die Impfeffektivität bei 90 %, wobei die jüngere Studie ein engeres Konfidenzintervall aufwies. Um einer eventuellen Überschätzung der VE durch eine zu hohe Durchimpfungsrate zu begegnen, berechnete die Gruppe in einer Sensitivitätsanalyse unter der Annahme einer um 20 % geringeren Durchimpfungsrate eine Impfeffektivität von 82 %. Die Kohortenstudie von Baxter et al.⁶² berichtete eine Confounder-adjustierte Impfeffektivität von 91 % (95 % KI: 20–99 %). In den beiden Fall-Kontroll-Studien wurden Impfeffektivitäten von 93 % (95 % KI: 81–97)⁶⁵ und 78 % (95 % KI: 48–90)⁶⁷ berechnet. In Zusammenschau aller 5 Studien^{60,62,65,67} ergibt sich für die adjustierte Impfeffektivität zur Verhinderung von Pertussis in den ersten beiden Lebensmonaten eine Spanne von 78–93 %.

Verhinderung einer Pertussis im Alter von 0–3 Monaten

Zur Bewertung der Effektivität der Pertussisimpfung Schwangerer zur Verhinderung von Pertussis bei Säuglingen innerhalb der ersten drei Lebensmonate konnten vier Studien herangezogen werden (s. Tab. 7 im Anhang): die bereits erwähnten beiden Kohortenstudien von Amirthalingam et al.^{60,61} und

zwei Fall-Kontroll-Studien aus Spanien und Australien.^{64,66} Der Impfeffektivitätsschätzer der englischen Kohortenstudie lag in beiden Publikationen bei 91 %, wobei das Konfidenzintervall des Updates der Studie^{60,61} aufgrund der größeren Studienpopulation enger war (95 % KI: 88–94 %).⁶¹ Der für Stillen, Bildungsgrad der Mutter und Anwesenheit anderer Kinder < 15 Jahre im Haushalt adjustierte Impfeffektivitätsschätzer in der Fall-Kontroll-Studie von Beldido-Blasco et al.⁶⁴ lag ebenfalls bei 91 %, mit einem relativ weiten Konfidenzintervall von 57–98 % aufgrund einer kleinen Studienpopulation (22 Fälle und 66 Kontrollpersonen). Der für Stillen, Haushaltsgröße und Gestationsalter adjustierte Schätzer für die Impfeffektivität in der Fall-Kontroll-Studie von Saul et al. war mit 69 % (95 % KI: 13–89 %) niedriger als in den anderen Studien.⁶⁶

Insgesamt lagen die Impfeffektivitätsschätzer der vier Studien zwischen 69 und 91 %.

Verhinderung von Hospitalisierungen im Alter von 0–3 Monaten

Zwei Fall-Kontroll-Studien aus Kalifornien⁶⁷ und Australien⁶⁶ und eine Kohortenstudie aus den USA⁶³ berichteten Daten zur Effektivität der Pertussisimpfung Schwangerer zur Verhinderung der Hospitalisierung ihrer Säuglinge aufgrund einer Pertussis (s. Tab. 7 im Anhang). Saul et al.⁶⁶ untersuchten Säuglinge im Alter von ≤ 3 Monaten und Skoff et al.⁶⁷ und Becker-Dreps et al.⁶³ im Alter von ≤ 2 Monaten. Während die Faldefinition von Saul et al.⁶⁶ nur laborbestätigte Fälle zuließ, schlossen Skoff et al.⁶⁷ auch klinische Fälle mit ein. Diese machten aber nur 6 %⁶⁷ aller Fälle aus. In der Studie von Becker-Dreps et al.⁶³ war der Anteil der laborbestätigten Fälle unklar. Die adjustierten Vakzineeffektivitätsschätzer zur Verhinderung einer Hospitalisierung lagen zwischen 66⁶³ und 94 %.⁶⁶

Verhinderung von Todesfällen im Alter von 0–3 Monaten

Für die Bewertung der Effektivität der Pertussisimpfung Schwangerer zur Verhinderung von Todesfällen aufgrund von Pertussis bei Säuglingen innerhalb der ersten drei Lebensmonate konnte nur die Kohortenstudie von Amirthalingam et al.⁶¹ eingeschlossen werden (s. Tab. 7 im Anhang). Der Endpunkt war definiert als Tod durch eine laborbestätigte

Pertussis innerhalb der ersten drei Lebensmonate. Der unadjustierte Schätzer von 95 % (95 % KI: 79–100 %) beruht auf 11 an Pertussis verstorbenen Säuglingen, von denen nur einer eine in der Schwangerschaft mit Tdap-IPV geimpfte Mutter hatte. Der Zeitpunkt der Impfung der Mutter lag zwischen 7 und 9 Tagen vor der Geburt des verstorbenen Säuglings.

Weitere Endpunkte: Schwere der Erkrankung und Dauer der Hospitalisierung

Winter et al.⁸⁴ schlossen in ihre Kohortenstudie aus Kalifornien ausschließlich Pertussisfälle (98 % laborbestätigte und 2 % klinische Fälle) ein und verglichen Fälle geimpfter Mütter mit solchen nicht-geimpfter Mütter hinsichtlich der Schwere der Erkrankung. An Pertussis erkrankte Säuglinge von Müttern, die in der Schwangerschaft gegen Pertussis geimpft worden waren, wurden signifikant seltener hospitalisiert (21/49; 43 % versus 271/371; 73 %; $p < 0,001$; RR = 0,47; 95 % KI: 0,35–0,63) und signifikant seltener auf eine Intensivstation aufgenommen (6/48; 13 % versus 102/343; 30 %; $p = 0,01$; RR: 0,80; 95 % KI: 0,70–0,91). Die Häufigkeiten von Krampfanfällen, der Notwendigkeit einer Intubation und von Todesfällen waren ebenfalls niedriger bei Säuglingen geimpfter Mütter (Krampfanfälle: 0/34 versus 14/336 (4 %); $p = 0,63$; Intubation: 0/46 versus 28/344 (8 %); $p = 0,06$; Todesfälle: 0/49 versus 6/371; 2 %; $p > 0,99$).

Da Winter et al. nur Pertussisfälle in ihre Studie einbezogen, nicht jedoch gesunde Kontrollen, konnte keine VE für die Verhinderung von Pertussis-bedingten Hospitalisierungen unter der Gesamtheit der Säuglingspopulation geschätzt werden. Die berichtete Wirksamkeit zur Verhinderung von Hospitalisierungen innerhalb der Kohorte von Pertussisfällen betrug 58 %.⁸⁴

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Pertussis bei Säuglingen geimpfter und nicht-geimpfter Mütter verglichen Dabrera et al.⁶⁵ und Winter et al.⁸⁴ Während Dabrera et al.⁶⁵ keinen signifikanten Unterschied fanden (im Median 4 (n = 8) vs. 3,5 Tage (n = 39); $p = 0,58$), beschreiben Winter et al.,⁸⁴ dass hospitalisierte Säuglinge geimpfter Mütter signifikant kürzere Krankenhausaufenthalte hatten als Säuglinge ungeimpfter Mütter (im Median 3 (n = 21) vs. 6 Tage (n = 271); $p = 0,02$).

Verwendete Impfstoffe

In den acht für die Bewertung der Effektivität eingeschlossenen Studien wurden vier verschiedene Tdap-Impfstoffe verwendet, die sowohl unterschiedliche Antigenzusammensetzungen wie auch unterschiedliche Antigenkonzentrationen aufwiesen.

In drei Studien (USA,⁸⁴ Australien⁶⁶ und Spanien⁶⁴) war nicht angegeben, welcher Impfstoff verwendet wurde. Aufgrund der in diesen Ländern zugelassenen Impfstoffe ist aber davon auszugehen, dass jeweils ein Teil der Studienpopulation mit einem 5- (Adacel bzw. Triaxis) bzw. einem 3-Komponenten-Tdap-Impfstoff (Boostrix) geimpft worden war. Angegeben war diese Konstellation für eine weitere Studie aus den USA⁶⁷: In dieser waren 30 % der Schwangeren mit Boostrix (3 Pertussis-Komponenten) und 57 % mit Adacel (5 Pertussis-Komponenten) geimpft; für 13 % war der Impfstoff unbekannt. In drei Studien aus dem Vereinigten Königreich^{60,61,85} wurden Tdap-IPV-Kombinationsimpfstoffe verwendet. In der ersten Studie von Amirthalingam et al.⁶⁰ und in der Studie von Dabrera et al.⁸⁵ handelte es sich um einen Impfstoff mit fünf Pertussis-Antigenkomponenten (dTdap5, Repevax). Während der zweiten Studie von Amirthalingam et al.,⁶¹ im Juli 2014, wurde landesweit auf einen 3-Komponentenimpfstoff (dTdap3, Boostrix) umgestellt. Amirthalingam et al.⁶¹ fanden keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Effektivität der Schwangerenimpfung zwischen dem 3- und dem 5-Komponentenimpfstoff: Die Wirksamkeit zur Verhinderung von Pertussis bei Säuglingen im Alter von < 3 Monaten betrug für dTdap5-IPV 93 % (95 % KI: 89 %–95 %) und für dTdap3-IPV 88 % (95 % KI: 79 %–93 %).

Fazit Effektivität

In den meisten Studien lag die Impfeffektivität der maternalen Pertussisimpfung in der Schwangerschaft für die Verhinderung von laborbestätigten (oder zu einem geringen Teil klinischen) Pertussiserkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfällen bei Säuglingen im Alter von ≤ 2 bzw. ≤ 3 Monaten unabhängig vom verwendeten Impfstoff über 90 %. Zwei Fall-Kontroll-Studien^{66,67} beschreiben niedrigere Werte von 69 % bzw. 78 % für die Verhinderung der Pertussis und eine Kohortenstudie⁶³ für die Verhinderung von Hospitalisierungen (66 %). Pertussis-bedingte Todesfälle konnten mit einer Effektivität

tät von 95 % (eine Kohortenstudie)⁶¹ verhindert werden. Der Nutzen der mütterlichen Pertussisimpfung in der Schwangerschaft für das Kind vor dessen eigenen Impfungen ist somit erwiesen.

8.6. Immunogenität azellulärer Pertussisimpfstoffe bei schwangeren Frauen und Antikörpertransfer auf den Feten: Bedeutung für die Immunität der Mutter, das optimale Zeitfenster für die Impfung in der Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer weiteren Impfung in Folgeschwangerschaften

Bei der Darstellung von Immunogenitätsdaten in den folgenden Abschnitten werden meist nur Ergebnisse für Pertussistoxin-Antikörper dargestellt; diese sind besonders relevant, weil Pertussistoxin der Auslöser der für junge Säuglinge gefährlichen Hyperleukozytose im Blut ist.

Die Antikörperantworten auf weitere Impfantigene zeigten meist vergleichbare Muster.

Mütterliche Immunität

Neben dem Nutzen für das Neugeborene ist die Immunantwort auf eine azelluläre Pertussis-haltige Impfung in der Schwangerschaft auch relevant für den dadurch erreichten maternalen Immunschutz. Drei kleine Studien haben die Immunantwort auf die Tdap-Impfung bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen verglichen. So zeigten Huygen et al.⁸⁶ einen Monat nach Gabe einer Tdap-Impfung (Boostrix) eine statistisch nicht signifikant niedrigere humorale Immunantwort bei 18 schwangeren im Vergleich zu 16 nichtschwangeren Frauen bei Gabe der Impfung in der 25.–32. SSW (geometrische Mittelwerte der PT-Antikörper-Konzentrationen (GMC der PT-AK) einen Monat nach der Impfung: Schwangere: 52,7 IU/ml; 95 % KI: 37,3–74,5 IU/ml vs. Nichtschwangere: 79,5 IU/ml; 95 % KI: 50,4–125,3 IU/ml). Eine zellspezifische Antwort gemessen an Zellproliferation und Interferon- γ (IFN- γ)-Antworten auf Tetanustoxin-(TT)-, PT- und FHA-Antigene war bei Schwangeren allerdings nur für TT zu beobachten und war bei ihnen geringer als bei Nichtschwangeren. Ein Jahr nach der Impfung waren die humoralen Antikörper in beiden Gruppen stark abgefallen und nicht mehr unterschiedlich. Die zell-

spezifischen Parameter waren in beiden Gruppen auf das Ausgangsniveau zurückgegangen. Auch die überwiegend mit Adacel geimpften schwangeren Frauen in den Studien von Fortner et al.⁶⁸ und Munoz et al.⁴⁴ zeigten 4 Wochen nach Tdap-Impfung etwas niedrigere Antikörpertiter gegen TT, DT, PT und FHA im Vergleich mit geimpften Nichtschwangeren. Alle Frauen hatten gegen alle Impfantigene eine signifikant höhere Antikörper-Konzentration als vor der Impfung.

Obwohl die humorale Antikörperantwort in allen Studien bei Schwangeren etwas geringer war als bei nichtschwangeren Frauen, kann davon ausgegangen werden, dass neben den Säuglingen auch die Mütter durch eine azelluläre Pertussisimpfung in der Schwangerschaft einen Immunschutz gegen die Krankheit erlangen. Die Auswirkungen der von Huygen et al.⁸⁶ zusätzlich beobachteten schlechteren zellbasierten Immunantwort auf den Schutz vor der Erkrankung oder die Immunantwort auf Folgeimpfungen sind derzeit nicht bekannt.

Optimales Zeitfenster für eine azelluläre Pertussisimpfung in der Schwangerschaft

In den verfügbaren Studien zur Impfwirksamkeit wurden Frauen überwiegend im 3. Trimenon geimpft (s. Tab. 5b im Anhang). In drei Studien wurde das Pertussis-Erkrankungsrisiko bei Säuglingen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer azellulären Pertussisimpfung in der Schwangerschaft untersucht.^{61,63,87} Winter et al.⁸⁷ zeigten, dass eine Impfung in der ersten Hälfte des 3. Trimenons (27.–31. SSW) mit einem niedrigeren Risiko für eine Pertussis bei < 8 bzw. \leq 12 Wochen alten Säuglingen einherging als eine spätere Impfung (32.–36. SSW), allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Säuglinge von Müttern, die im 2. Trimenon geimpft worden waren, hatten jedoch ein signifikant höheres Risiko an Pertussis zu erkranken als Säuglinge von Müttern, die im Zeitraum von der 27.–31. SSW geimpft worden waren. Ähnlich berichteten Becker-Dreps et al.,⁶³ dass Säuglinge von Müttern, die ab der SSW 27 geimpft worden waren, vor einer Pertussis-Erkrankung oder -Hospitalisierung geschützt waren (*Hazard ratio* (HR) = 0,42; 95 % KI: 0,23–0,78), nicht jedoch Säuglinge von Müttern, die vor der SSW 27 geimpft worden waren (HR: 1,10; 95 % KI: 0,54–2,25). Allerdings war die Fallzahl der

vor der SSW 27 Geimpften sehr klein. Amirthalin-gam et al.⁶¹ verglichen die VE gegen eine Pertussis für Säuglinge in den ersten 3 Lebensmonaten von Frauen, die mindestens 4 Wochen vor, 1–3 Wochen vor bzw. 1 Woche vor bis 2 Wochen nach der Geburt mit Tdap-IPV geimpft worden waren. Die VE betrug 91% (95% KI: 88–94%), 91% (95% KI: 80–96%) bzw. 43% (95% KI, -35–76%).

In weiteren Studien wurde der Transfer Pertusis-spezifischer Antikörper von der Mutter auf den Feten in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt untersucht. In den meisten Studien waren die untersuchten Impfzeitpunkte ausschließlich im 3. Trimenon^{88,92} und zeigten außer in der sehr kleinen Studie von Vilajeliu et al.,⁹² in der keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden, konsistent signifikant höhere Pertussis-spezifische Antikörperkonzentrationen, wenn im ersten Abschnitt des 3. Schwangerschafts-trimenons geimpft wurde. Abu Raya et al.⁸⁸ beobachteten zudem eine höhere Avidität der Pertussis-spezifischen AK im Nabelschnurblut, wenn im frühen 3. Trimenon (SSW 27–30) geimpft wurde verglichen mit dem späten 3. Trimenon (SSW 31–36).

In zwei Studien von Eberhardt et al.^{93,94} aus der Schweiz wurden auch Frauen eingeschlossen, die im 2. Trimenon geimpft worden waren. Entgegen den klinischen Beobachtungen von Winter et al.,⁸⁷ dass der Schutz gegen Pertussis schlechter war, wenn im 2. statt im frühen 3. Trimenon geimpft worden war (s.o.), beschrieben Eberhardt et al. im Durchschnitt höhere Konzentrationen Pertusis-spezifischer Antikörper im Nabelschnurblut bei Impfung im 2. versus dem 3. Trimenon. Bei reifgeborenen Säuglingen (n = 335) waren die GMC der PT-AK allerdings am höchsten bei Säuglingen von Frauen, die in der 30.–33. SSW geimpft worden waren, gefolgt von Impfzeitpunkten in der 26.–29. SSW.⁹³ Der Anteil Säuglinge mit einer PT-Antikörper GMC > 30 IU/ml (als Indikator für eine Protektion bis zum Alter von 2 Monaten) lag bei Impfzeitpunkten von der 13.–33. SSW zwischen 77 und 83%, von der 34.–38. SSW zwischen 50 und 56% und danach nur noch bei 9%. Entscheidend war jedoch auch das Intervall zwischen dem Impfzeitpunkt und der Geburt: Wenn im Zeitraum 31–120 Tage vor Geburt geimpft worden war, lagen die Anti-PT-GMC (adjustiert für sozio-ökonomischen Status, Anzahl

früherer Schwangerschaften, Alter und Gestationsalter) 6,3- bis 6,5-fach höher als wenn in den 2 Wochen vor der Geburt geimpft worden war; im Zeitraum 121–150 Tage lag der Wert noch 4,2-fach höher und im Zeitraum > 150 Tage 5,0-fach höher.

In der zweiten Studie von Eberhardt et al. wurden Säuglinge untersucht, die vor der 37. SSW geboren waren (n = 85). Die Anti-PT-GMC waren höher, wenn die Mutter im 2. Trimenon geimpft worden war als im 3. Dieser Unterschied erklärt sich vermutlich vor allem aus einem höheren Anteil von Säuglingen, deren Mütter kurz vor der Geburt geimpft worden waren unter den im 3. Trimenon Geimpften. Die PT-AK-GMC-Werte im Nabelschnurblut lagen bei einer mütterlichen Tdap-Impfung in den 15–30 Tagen vor der Geburt bei 39,3 IU/ml (im Vergleich zu 8,5 IU/ml, wenn in den 0–14 Tagen vor der Geburt geimpft worden war). Dies steht im Einklang mit einer Studie aus England,⁹⁵ die zeigen konnte, dass die Konzentration Pertusis-spezifischer Antikörper im Nabelschnurblut im Alter von 2 Monaten signifikant mit der Anzahl von Tagen zwischen der mütterlichen Impfung und der Geburt korrelierte. Es wurde gezeigt, dass nach Beginn des Impfprogramms im Verhältnis mehr Frühgeborene hospitalisiert wurden, weil bei diesen Kindern ein geringerer Anteil der Mütter rechtzeitig eine Pertussisimpfung in der Schwangerschaft erhalten hatte; reifgeborene Kinder hatten dagegen eine höhere Chance, eine geimpfte Mutter zu haben. Dies wurde auch von Byrne et al. berichtet.⁹⁶ In England wurde seitdem das Zeitfenster für eine Tdap-IPV-Impfung in der Schwangerschaft von 28–38 SSW auf 16–38 SSW erweitert.⁹⁷

Zusammenfassend ist das Intervall zwischen Impfzeitpunkt und Geburt entscheidend und somit scheint ein Impfzeitpunkt früh im 3. Trimenon optimal. Effektivitätsdaten aus England zeigen, dass ein Schutz auch noch erreicht wird, wenn bis zu 1–3 Wochen vor der Geburt geimpft wird. Immunogenitätsdaten legen nahe, dass ein Schutz für den Säugling auch erreicht werden kann, wenn im 2. Trimenon geimpft wird. Die bisher verfügbaren Studien zur klinischen Effektivität stützen dies jedoch nicht; größere Studien sind diesbezüglich notwendig.

Evidenzlage zur Notwendigkeit wiederholter Pertussis-haltiger Impfungen in jeder Schwangerschaft

Wie eingangs berichtet, haben verschiedene Untersuchungen bei Müttern, die in der Frühschwangerschaft oder 1–2 Jahre vor der Schwangerschaft gegen Pertussis geimpft worden waren^{4-6,98} gezeigt, dass Pertussis-spezifische Antikörperkonzentrationen im Nabelschnurblut unzureichend hoch waren, um von einem Immunschutz des Säuglings ausgehen zu können. Daher wurde bislang bei Einführung einer Pertussisimpfung in der Schwangerschaft in verschiedenen Ländern die Impfung in jeder Schwangerschaft empfohlen. In den verfügbaren Studien wurden schwangerschaftsbezogene und perinatale AE nicht häufiger beobachtet, wenn kürzere Zeit vor der Schwangerschaft bereits eine Tdap-Impfung verabreicht worden war.^{81,82} Akute AE traten genauso häufig^{68,81,82} oder allenfalls geringfügig häufiger auf.⁸³

In einer kleineren Studie von Maertens et al.⁹⁹ hatten Säuglinge von Müttern, die zwischen zwei Schwangerschaften geimpft worden waren, signifikant höhere Antikörperkonzentrationen gegen Pertussis-Toxin (PT), Pertaktin (PRN) und Filamentöses Hämagglutinin (FHA) als die Säuglinge aus der ersten Schwangerschaft, vor der die Mütter mindestens 10 Jahre lang keine Pertussis-haltige Impfung bekommen hatten. So lag z. B. der durchschnittliche PT-AK-GMC bei Säuglingen der ersten Schwangerschaft (n = 46) bei 32,2 IU/ml und bei Säuglingen der zweiten Schwangerschaft (n = 55) bei 239,85 IU/ml. Abu Raya et al.¹⁰⁰ beobachteten bei 38 schwangeren Frauen, die zwischen den SSW 23 und 37 mit Tdap (Boostrix) geimpft worden waren, nach 9 bis 15 Monaten einen signifikanten Rückgang der Pertussis-spezifischen Antikörper; er verblieb jedoch deutlich über dem GMC von 12 ungeimpften Frauen. Die Frauen in dieser israelischen Studie, wie auch in den meisten anderen Studien, waren mit Ganzkeim-Pertussisimpfstoffen grundimmunisiert worden.¹⁰¹ Es ist davon auszugehen, dass die Boosterantworten bei *Priming* mit aP-Impfstoffen niedriger ausfallen als bei Ganzkeimimpfstoff (wP) geimpften Personen.¹⁰² In Deutschland wurden Kinder bis 1995 mit wP-haltigen Impfstoffen grundimmunisiert; danach erfolgte eine rasche Umstellung auf ap-haltige Impfstoffe.¹⁰³

Vor dem Hintergrund, dass der Anteil schwangerer Frauen, die im Kindesalter mit ap-Impfstoffen grundimmunisiert wurden, in den nächsten Jahren zunehmen wird und dass keine Hinweise für Sicherheitsbedenken vorliegen, erscheint eine Impfung in jeder Schwangerschaft sinnvoll, um möglichst hohe Pertussis-spezifische Antikörperkonzentrationen bei Säuglingen zum Zeitpunkt der Geburt zu gewährleisten. Dies auch, weil die mütterlichen Antikörper schon 12 Monate nach der Pertussisimpfung wieder stark abgefallen sind und im Falle einer erneuten Schwangerschaft ohne Auffrischung für den passiven Schutz des Kindes nicht hoch genug wären.

8.7. Koadministration mit einem saisonalen Influenzatotimpfstoff

Die STIKO empfiehlt eine saisonale Influenzaimpfung für alle Schwangeren. Sukumaran et al. zeigten, dass die gleichzeitige Verabreichung einer Influenzaimpfung mit einer Tdap-Impfung bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte akute, geburtshilfliche oder perinatale Nebenwirkungen einhergeht, verglichen mit einer zeitlich getrennten Administration beider Impfstoffe.¹⁰⁴ Laut den Fachinformationen von Covaxis und Repevax liegen Daten aus klinischen Studien vor, die zeigen, dass beide Impfstoffe zeitgleich mit einem inaktivierten Grippeimpfstoff appliziert werden können. Allerdings waren in die Studien nicht explizit Schwangere einbezogen worden. Zur Koadministration mit Influenza-Totimpfstoffen bei einer Boostrix- oder Boostrix-Polio-Impfung liegen keine klinischen Studien vor. In den Fachinformationen von Boostrix und Boostrix-Polio wird postuliert, dass es unwahrscheinlich sei, dass eine gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort führe. Sowohl Boostrix als auch Boostrix-Polio könnten entsprechend der allgemein anerkannten Impfpraxis und gemäß offiziellen Empfehlungen gleichzeitig mit anderen Impfstoffen in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

8.8. Einfluss der Tdap-Impfung schwangerer Frauen auf die Immunantwort auf Routineimpfungen im Säuglingsalter („Blunting“)

Eine Interferenz zwischen dem Vorhandensein maternalen Antikörper im Säuglingsalter und der Immunantwort auf entsprechende verabreichte Impfungen ist für viele Antigene belegt. Sie wird immunologisch durch B-Zell-Inhibition durch die Verbindung eines Antigen-Antikörper-Komplexes mit B-Zell-Rezeptoren einerseits und dem Fc γ -Rezeptor IIB andererseits erklärt.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Maternale Antikörper gegen Tetanus- oder Diphtherie-Toxoide können auch die Immunantwort auf Konjugatimpfstoffe gegen *H. influenzae*, Pneumokokken oder Meningokokken beeinflussen, in denen diese als Trägerproteine enthalten sind.¹⁰⁶ In zwei Studien^{61,62} wurde untersucht, ob das Risiko für eine Pertussis im ersten Lebensjahr nach DTaP-haltigen Routineimpfungen von Säuglingen geimpfter Mütter erhöht war im Vergleich zu Säuglingen von ungeimpften Müttern. Baxter et al.⁶² berichteten ein signifikant niedriges Risiko für eine Pertussis nach der 1. und 3. DTaP-haltigen Impfdosis bei Säuglingen geimpfter Mütter als bei Säuglingen ungeimpfter Mütter (VE der mütterlichen Impfung nach der 1. Säuglingsimpfung: 68 %, 95 % KI: 37–83 % und nach der 3. Säuglingsimpfung: 65,9 %, 95 % KI: 4,5–87,8). In der sehr viel kleineren Studie von Amirthalingam et al.⁶¹ lag die VE der mütterlichen Impfung nach der 1. DTaP-haltigen Impfdosis bei 81,4 % (95 % KI: 42,5–94,0) und nach der 2. Impfdosis bei 69 % (95 % KI: 8–90).⁶¹ Nach der 3. Impfdosis bestand kein signifikanter Unterschied mehr (VE: 29 %, 95 % KI: -112–76).

Zusammenfassend wurde in keiner Studie ein erhöhtes Risiko für eine Pertussiserkrankung bei Säuglingen geimpfter Mütter gezeigt, eher sogar ein persistierender zusätzlicher Schutz über die eigenen ersten Impfdosen hinaus.

Im Hinblick auf die serologischen Befunde ergibt sich jedoch ein differenziertes Bild. Eine Beeinträchtigung der Immunantworten auf Pertussisantigene sowie auf Tetanus- (TT) und Diphtherie-Toxoide (DT) nach den ersten sogenannten Priming-Dosen der DTaP-haltigen Routineimpfungen

bei Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft mit einem ap-haltigen Impfstoff geimpft wurden, im Vergleich zu Säuglingen ungeimpfter Mütter wurde in 10 Studien beschrieben.^{9,43,44,54,70,80,95,108-110}

Nach der 4. Dosis der Grundimmunisierung ab dem Alter von ca. 12 Monaten wurde jedoch meist kein Unterschied mehr beobachtet.

Die Fallzahlen einiger Studien waren sehr klein. Vergleiche von Antigenkonzentration bei den untersuchten Säuglingen sind aufgrund von unterschiedlichen Tests und Testbedingungen zwischen den Studien nur sehr bedingt möglich. Zudem wird die Vergleichbarkeit der Studien durch unterschiedliche Impfzeitpunkte der maternalen Impfung in der Schwangerschaft, die Anwendung unterschiedlicher Impfstoffe sowohl bei Müttern als auch bei den Säuglingen, unterschiedlichen Impfanamnesen der Mütter, aber auch durch unterschiedliche Impfschemata bzw. unterschiedliche Zeitpunkte der AK-Bestimmung beeinträchtigt.

Vor der ersten Routineimpfung im Alter von 2–3 Monaten hatten Säuglinge geimpfter Mütter durchweg höhere GMC der Antikörperkonzentrationen gegen alle untersuchten Antigene, mit der Ausnahme von TT-AK in der Studie von Hoang et al.,⁴³ in der die Mütter der Vergleichsgruppe mit einem monovalenten Tetanusimpfstoff geimpft worden waren. Dies galt auch für frühgeborene Säuglinge in der Studie von Kent et al.⁹⁵

Nach den ersten 3 (bzw. bei⁷⁰ nur den ersten 2) **Impfdosen der Grundimmunisierung** lagen die GMC-Werte für Antikörper gegen PT, FHA, PRN, D, T und FIM (sofern Säuglinge mit einem FIM-haltigen Impfstoff geimpft worden waren; s. Tab. 1 im Anhang) dagegen in den meisten Studien bei den Säuglingen geimpfter Mütter *niedriger* als bei Säuglingen ungeimpfter Mütter, wenn auch nicht immer signifikant (PT-AK-GMC zwischen 29 und 70 IU/ml). Dieses Muster galt auch für die frühgeborenen Säuglinge.⁹⁵ Die TT-Antikörper-Werte bei Säuglingen geimpfter Mütter lagen dagegen meist signifikant höher.

Einen Monat nach der 4. Impfdosis im Alter von 12 bis 23 Monaten waren die GMC gegen die verschiedenen Pertussisantigene und gegen D und T nicht

mehr signifikant unterschiedlich, mit der Ausnahme der PT-Antikörper in der belgischen Studie.⁸⁰ Diese Arbeitsgruppe hat auch die Avidität der Antikörper bei Säuglingen untersucht.¹¹¹ Nach der 4. Impfdosis fanden sie nur bei PT-Antikörpern der Kinder geimpfter Mütter eine signifikant niedrigere Avidität als bei Kindern ungeimpfter Mütter, bei jedoch insgesamt hoher Avidität in beiden Gruppen.

In einigen Studien konnten die Immunantworten auf weitere Impfantigene untersucht werden. Für die im Sechsfach-Impfstoff Pediacel enthaltene, an TT konjugierte Hib-Komponente beobachteten Ladhani et al.,¹⁰⁸ dass 96 % von 131 Säuglingen Tdap-IPV-geimpfter Mütter nach 3 Dosen im Alter von zwei, drei und vier Monaten protektive Hib-Antikörperkonzentrationen erreichten, die zudem 2,3-fach höher lagen als in einer historischen Vergleichskohorte.

Die Immunantwort auf Prevenar 13 wurde in zwei Studien^{108,109} untersucht. Ladhani et al.¹⁰⁸ verglichen Immunantworten bei Säuglingen von mit Repevax geimpften Müttern mit denen von Säuglingen ungeimpfter Mütter aus einer historischen Kohorte.¹⁰⁸ Säuglinge geimpfter Mütter, die im Alter von zwei und vier Monaten je eine Dosis Prevenar 13 bekommen hatten, hatten 3–6 Wochen nach der Impfung signifikant niedrigere GMC gegen die Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, und 9V als die historische Kohorte. Zudem war für die Serotypen 3 (77 % vs. 97 %), 5 (74 % vs. 89 %) und 9V (75 % vs. 88 %) der Anteil der Impflinge mit Antikörperwerten über der protektiven Grenze von $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ niedriger bei den Säuglingen geimpfter Mütter. Maertens et al.¹⁰⁹ untersuchten 50 Säuglinge von in der 22. bis 32. Schwangerschaftswoche mit Boostrix geimpften Müttern und 25 Säuglinge ungeimpfter Mütter, die im Alter von 8 und 16 Wochen und 12 Monaten mit Prevenar 13 geimpft wurden. Nach den ersten beiden Impfdosen lagen die GMC für neun Serotypen signifikant niedriger bei Säuglingen geimpfter Mütter. Nach der 3. Impfdosis war dies nur noch für zwei Serotypen der Fall. Die Seroprotektionsrate war jedoch jeweils nur für den Serotyp 3 (74 % vs. 95 %; $p = 0,045$) eingeschränkt.

Zusammenfassend zeigen zwei kleine Effektivitätsstudien^{61,62} kein erhöhtes Risiko für eine Pertussiserkrankung bei Säuglingen geimpfter Mütter nach

den ersten 3 DTaP-Impfungen. Zumindest für den Endpunkt Pertussis kann daher geschlussfolgert werden, dass es keine Evidenz für eine klinisch relevante Interferenz zwischen der mütterlichen Impfung und den nachfolgenden Säuglingsimpfungen für dieses Antigen gibt. Allerdings zeigen immunologische Studien Hinweise auf verminderte Antikörperantworten auf die ersten Dosen der Impfstoffe gegen Pertussis-, Diphtherie- und einige Pneumokokken-Serotypen. Nach der 4. Dosis DTaP-haltiger Impfstoffe wurde in den meisten Studien keine Interferenz mehr beobachtet.

Eine zuverlässige Überwachung von potenziellen Impfdurchbrüchen bei Säuglingen und Kleinkindern nach der Einführung einer Pertussisimpfung in der Schwangerschaft ist über die IfSG-Meldepflicht für Pertussis, Hib-, Pneumokokken- und Meningokokken-Erkrankungen gewährleistet. Der Impfstatus der Mutter wird im Rahmen der IfSG-Meldungen von Pertussis im ersten Lebensjahr erfasst. Für Pneumokokken führt das RKI zusätzlich die Erhebung klinischer pädiatrischer Fälle von invasiven Erkrankungen (ESPED) durch.

9. Fragenkomplex zur Impfstrategie

9.1. Impfziel

Das Ziel einer Pertussisimpfung in der Schwangerschaft ist die Reduzierung von Erkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfällen durch Infektionen mit *B. pertussis* bei Neugeborenen und jungen Säuglingen.

9.2. Positive/negative Effekte

Neben dem Impfschutz der Neugeborenen und jungen Säuglinge wird durch die Tdap-Impfung in der Schwangerschaft auch die werdende Mutter vor den entsprechenden Krankheiten geschützt.

9.3. “Number needed to vaccinate (NNV)” bezogen auf verschiedene Endpunkte

Die Berechnung der *Number needed to vaccinate* (NNV), also eine Schätzung der Anzahl von Frauen, die geimpft werden müssten, um eine Erkrankung oder Hospitalisierung bei Säuglingen in den ersten 3 Lebensmonaten zu verhindern, erfolgte anhand der Formel $\text{NNV} = 1/(\text{Inzidenz} \times \text{VE})$. Aufgrund der Schwankungen der Pertussisinzidenz in 5-Jah-

res-Zyklen und der deutlichen Untererfassung in den Meldedaten³⁴ wurde der Berechnung der NNV eine gemittelte Inzidenz über die Jahre 2014–2018 mit einer Korrektur für die Untererfassung um 39%³⁴ zu Grunde gelegt. Zusätzlich wurde die NNV mit den Werten des Hochinzidenzjahres 2017 berechnet. Die gemittelte Inzidenz für Pertussis bei Säuglingen im Alter von ≤ 3 Monaten betrug 11,3/100.000 und für Pertussis-bedingte Hospitalisierungen 70,1/100.000, die ebenfalls um 39% korrigierten Inzidenzen im Jahr 2017 lagen bei 153,6/100.000 bzw. 104,25/100.000. Die Impfeffektivitätsschätzer zur Verhinderung von Pertussis und Hospitalisierungen bei Säuglingen wurden den jeweils größten Studien mit diesem Endpunkt entnommen (Pertussis: VE = 91%^{61,64} und Pertussis-bedingte Hospitalisierung: VE = 94%)⁶⁶.

Um eine Pertussis bzw. eine Pertussis-bedingte Hospitalisierung bei Säuglingen im Alter von ≤ 3 Monaten zu verhindern, müssten durchschnittlich 987 bzw. 1.518 Frauen geimpft werden (d. h., NNV = 987 bzw. 1.518). Für ein Hochinzidenzjahr liegt die errechnete NNV bei 716 für die Verhinderung einer Pertussis und bei 1.021 für die Verhinderung einer Hospitalisierung.

9.4. Erfahrungen aus anderen Ländern

Seit 2011 empfiehlt die Impfkommision der USA die ap-Impfung in der Schwangerschaft.¹¹² Auch im Vereinigten Königreich, in Australien, Argentinien, Belgien, der Schweiz, Spanien und den Niederlanden wurden in den Folgejahren entsprechende Empfehlungen ausgesprochen.^{54,61,113–117} Im Vereinigten Königreich wurde im Jahr 2012 im Rahmen eines Notfallplans während eines landesweiten Pertussisausbruchs mit 14 Todesfällen unter ungeimpften Säuglingen die Pertussisimpfung Schwangerer eingeführt.¹¹³ Bei weiterhin erhöhten Pertussisinzidenzen in der Bevölkerung und inzwischen vorliegenden Daten zur guten Sicherheit und Wirksamkeit der Schwangerenimpfung wurde 2014 die Weiterführung dieser Impfstrategie beschlossen.^{61,118} Autoren aus den o. g. Ländern haben zahlreiche Studien zur Sicherheit, Effektivität und weiteren Aspekten der Schwangerenimpfung publiziert, auf die für die Bewertung einer solchen Empfehlung für Deutschland zurück gegriffen werden kann.

10. Fragenkomplex zur Implementierung einer Impfpflicht

10.1. Akzeptanz

Da es sich bei der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft um eine für Deutschland neue Impfpflicht handelt, müssen für Prognosen zur künftigen Akzeptanz der Impfung einerseits Daten aus anderen westlichen Industrieländern herangezogen sowie andererseits Transferschlüsse aus der Akzeptanz anderer Impfungen in der Schwangerschaft durchgeführt werden.

In Großbritannien stieg die Impfquote von 50% im Jahr 2013 auf 70% im Jahr 2015.⁶¹ Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Impfquoten auch das Ergebnis einer breit angelegten Impfkampagne vor dem Hintergrund einer gesteigerten öffentlichen Wahrnehmung der Krankheit sind. In den USA hingegen, wo die Impfung seit 2011 empfohlen wird,¹¹² wurden bisher lediglich Impfquoten zwischen 27% (2014) und 49% (2016) erreicht (www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/maternal-vaccination-coverage.html).

In Deutschland wird durch die STIKO seit 2010 die Impfung gegen saisonale Influenza für alle schwangeren Frauen ab dem 2. Trimester empfohlen. Allerdings zeigen die bisher vorliegenden Daten eine eher geringe Akzeptanz der Impfung. In einer vom RKI durchgeführten Studie aus dem Jahr 2013 gaben lediglich 23% der Schwangeren an, während der Saison 2012/13 gegen Influenza geimpft worden zu sein, knapp 16% explizit während der Schwangerschaft.¹¹⁹ In derselben Studie antworteten allerdings 41% der befragten schwangeren Frauen, sie würden sich gegen Pertussis in der Schwangerschaft impfen lassen, wenn die Impfung empfohlen wäre.

Die letztgenannten Daten deuten darauf hin, dass ein Potenzial für eine breitere Akzeptanz der Impfung existiert, welches durch geeignete Maßnahmen genutzt werden sollte. In Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern, kommt dem Arzt eine Schlüsselrolle bei der Kommunikation über Impfungen und in der Steigerung der Akzeptanz von Impfungen zu. So gaben schwangere Frauen in der o. g. Studie¹¹⁹ zu mehr als 76% an, dass ihr behandelnder Arzt für sie die wichtigste Informationsquelle für Impfungen darstellt. In einer Studie des

RKI aus dem Jahr 2017,¹²⁰ in der 867 niedergelassene Frauenärztinnen und -ärzte zu Impfungen während der Schwangerschaft befragt wurden, gaben 87% der Befragten an, ihre Patientinnen während der Schwangerschaft impfen zu wollen, wenn eine entsprechende Empfehlung der STIKO vorläge.

Um die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft in Deutschland breit und nachhaltig zu implementieren, sind unterstützende Maßnahmen zur Information und Akzeptanzsteigerung notwendig. Hierzu wäre eine enge Begleitung der Impfeempfehlung durch BZgA-Material für schwangere Frauen eine sinnvolle Ergänzung des RKI-Informationsmaterials, welches den Ärzten zur Verfügung gestellt werden wird. Die Aufnahme der Impfung in die Mutterschaftsrichtlinie würde dazu führen, dass die STIKO-Impfeempfehlung u. a. durch Nennung im Mutterpass sowohl der schwangeren Frau als auch der/dem behandelnden Arzt/Ärztin als Routinemaßnahme präsent ist.

10.2. Implementierung der Impfung in der Schwangerschaft

In den im Abschnitt 8.4 dargestellten Studien wurde demonstriert, dass die mütterliche Pertussisimpfung ab der 28. SSW mit einer hohen Effektivität die Erkrankung des Säuglings verhindert, bei hoher Sicherheit für Mutter und Kind. Somit stellt der Beginn des 3. Schwangerschaftstrimesters einen optimalen Zeitpunkt für die Pertussisimpfung dar. Als besonders geeigneter Zeitpunkt für die Impfung kommt der reguläre Schwangerschaftsvorsorgetermin in der 28.–32. SSW in Frage. Für eine ausreichende Wirksamkeit ist auch die Zeitspanne zwischen Impfung und Geburt maßgeblich. Um noch wenigstens einige Wochen vor der Geburt zu impfen, kann bei erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt die Impfung ins 2. Trimenon vorgezogen werden; die Impfstoffe Covaxis und Repevax sind dafür zugelassen.

Sollte die Impfung versäumt worden sein, kann sie auch noch zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft nachgeholt werden.

Sollte sich im Rahmen der Schwangerenvorsorge herausstellen, dass eine Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie oder Pertussis fällig ist, sollte

diese idealerweise ab der 28. Schwangerschaftswoche erfolgen.

10.3. Kosteneffektivität

Um die Kosteneffektivität der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft abzuschätzen, wurden für eine Reihe von Ländern entsprechende Modellierungsstudien durchgeführt. Verglichen wurde jeweils ein Szenario, in dem schwangere Frauen eine Tdap-Auffrischimpfung erhielten, mit einem Baseline-Szenario, in dem ein Tdap-Standardimpfschema ohne Auffrischung in der Schwangerschaft angewandt wurde.

Von den analysierten sechs Studien verwendete lediglich eine Studie aus den USA¹²¹ ein dynamisches Transmissionsmodell und entspricht damit den Forderungen des STIKO-Methodenpapiers zur Modellierung. Unter der Annahme eines *willingness-to-pay*-(WTP-)Grenzwertes von 160.000 US \$, welcher dem WHO-Kriterium für Kosteneffektivität entspricht, zeigte diese Studie, dass die Schwangerenimpfung mit hoher Wahrscheinlichkeit (89%) kosteneffektiv ist. In der Publikation wird allerdings auch explizit darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse mit einiger Unsicherheit behaftet sind und bspw. von der angenommenen Pertussisinzidenz abhängen.

Die übrigen fünf Studien, welche entweder statische Modelle verwendeten oder das Modell nicht ausreichend beschrieben, berichten stark diskrepante Ergebnisse. So zeigte eine zweite für die USA durchgeführte, auf einem Markov-Modell beruhende Studie, dass die Schwangerenimpfung mit einem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) von 414.000 US \$ pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr nicht kosteneffektiv ist, wobei allerdings Herdenimmunität nicht abgebildet wurde.¹²² Für die Niederlande entwickelten Westra et al.¹²³ ein Modell (*decision tree*, Zeithorizont 1 Jahr), welches die Impfung als hochgradig kosteneffektiv beschreibt (ICER = 5.000 Euro/QALY aus der gesellschaftlichen Perspektive). Lugner et al.¹²⁴ kommen hingegen in einem ebenfalls für die Niederlande konstruierten Modell mit einem ICER von 171.000 Euro/QALY zu einem völlig anderen Ergebnis, bei allerdings auch stark diskrepanten Modellannahmen zur Krankheitslast mit Untererfassung und einer intransparenten Berichtsstruktur. Mit Hilfe

eines für England entwickelten Modells beschrieben van Hoek et al.¹²⁵ die starke Abhängigkeit der Modellergebnisse von der Inzidenz, Discount-Rate und dem Zeithorizont, wobei die Impfung im Basisfall nicht kosteneffektiv war (ICER = 42.000 GBP pro gewonnenem QALY). Die von Sartori et al.¹²⁶ durchgeführte Modellierung schließlich zeigte für Brasilien eine hohe Kosteneffektivität der Impfung in der Schwangerschaft (ICER = 15.600 US \$ pro QALY).

Zusammengefasst liefern die bisher vorliegenden Modellierungsstudien zur Kosteneffektivität der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft ein heterogenes Bild, wobei allerdings die qualitativ beste Studie anhand eines dynamischen Transmissionsmodells zeigt, dass die Impfung einen kosteneffektiven Ressourceneinsatz darstellt.

10.4. Alternative Maßnahmen

Die STIKO empfiehlt seit 2009 als Maßnahme zum Schutz von Neugeborenen vor einer Pertussiserkrankung die Impfung von Frauen mit Kinderwunsch, engen Haushaltskontaktpersonen und Betreuern vor der Geburt eines Kindes im Sinne der sog. „Kokon-Strategie“. Hierbei soll die Immunisierung möglichst vieler Personen, die in Kontakt zu noch ungeimpften Neugeborenen bzw. Säuglingen kommen, diese durch Herdenprotektion vor einer Pertussisinfektion schützen. Allerdings sprechen mindestens zwei Argumente dagegen, diese Maßnahme als ebenbürtige Alternative zur Impfung in der Schwangerschaft anzusehen:

- Die Impfung von Kontaktpersonen hat offenbar eine deutlich geringere Effektivität für die Verhinderung einer Pertussiserkrankung des Säuglings als ursprünglich angenommen. So berichteten Quinn et al.¹²⁷ die Ergebnisse einer in Australien durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, in der der Einfluss einer Impfung beider Elternteile auf das Pertussiserkrankungsrisiko des Säuglings in den ersten vier Lebensmonaten untersucht wurde. Hierbei zeigte sich eine Effektivität der Elternimpfung von nur 51 % (95 % KI: 10–53 %). In einer in den USA durchgeführten Vorher-Nachher-Studie kamen Castagnini et al.¹²⁸ zu dem Ergebnis, dass die alleinige postpartale Impfung von Müttern keinerlei Effektivität in der Verhinderung von Pertussis beim

Säugling aufweist. Basierend auf kanadischen Surveillancedaten errechneten Skowronski et al.,¹²⁹ dass 10.000 Elternpaare geimpft werden müssten, um einen Pertussisfall mittels Kokon-Strategie zu verhindern.

- Die Kokon-Strategie ist in der täglichen Praxis schwer umzusetzen. Eine Befragung von schwangeren Frauen in Deutschland ergab, dass nur 23 % der Frauen in den vergangenen 10 Jahren gegen Pertussis geimpft worden waren. In einer Querschnittstudie aus der Schweiz berichteten Urwyler & Heininger,¹³⁰ dass die Kokon-Strategie in 93 % der Familien nur unvollständig umgesetzt wurde. Auch aus anderen Ländern werden Probleme in der Umsetzung dieser Strategie berichtet.³²

Vor dem genannten Hintergrund kann geschlussfolgert werden, dass die Kokon-Strategie zwar weiterhin als begleitende Präventionsmaßnahme sinnvoll erscheint, jedoch nicht als gleichwertige Alternative zur Impfung in der Schwangerschaft anzusehen ist.

10.5. Evaluation der Impfempfehlung

Die Umsetzung der Impfempfehlung lässt sich mit Hilfe der [RKI-Impfsurveillance](#) evaluieren. Über die RKI-Impfsurveillance können Impfquoten bei gesetzlich Krankenversicherten erhoben werden, welche ca. 88 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland darstellen.^{131,132} Da Pertussis meldepflichtig ist, kann die epidemiologische Entwicklung nach Einführung der Impfempfehlung über das Meldesystem am RKI verfolgt werden, wobei die eingangs beschriebenen Limitationen (insbesondere Untererfassung) berücksichtigt werden müssen.

Daten zur Sicherheit der Impfung in der Schwangerschaft werden über die passive Surveillance des [Paul-Ehrlich-Instituts \(PEI\)](#) erfasst. Zum anderen ist vorgesehen, mit dem [Pharmakovigilanz – und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin](#) zu beraten, ob eine gemeinsame Studie zur Sicherheitssurveillance durchgeführt werden kann.

11. Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse

Pertussis tritt in Deutschland vor allem in epidemischen Jahren häufig auf und verläuft bei Säuglingen im Alter ≤ 3 Monaten oft schwer und komplikationsreich. Über zwei Drittel dieser Patienten werden hospitalisiert. Eine Impfung vor dem Alter von 6 Wochen ist in Deutschland nicht möglich, da die verfügbaren Impfstoffe für diese Altersgruppe nicht zugelassen sind. Es hat sich gezeigt, dass die Kontakstrategie, also die Impfung enger Kontaktpersonen von Säuglingen, nicht ausreichend wirksam ist. Vor der Schwangerschaft oder nicht geimpfte Frauen haben meist zu niedrige Antikörpertiter, um einen Schutz des Neugeborenen durch die diaplazentare Übertragung der Antikörper zu bewirken. Die Schwangerenimpfung mit einem ap-haltigen Impfstoff führt dagegen zu hohen Antikörperspiegeln bei der Mutter und zur Übertragung einer ausreichenden Menge an Antikörpern gegen Pertus-

sis-Toxin auf den Fetus bzw. das Neugeborene. Idealerweise sollte im frühen 3. Trimenon und spätestens zwei, besser vier Wochen vor dem voraussichtlichen Entbindungstermin geimpft werden. Daten aus dem Vereinigten Königreich, den USA und anderen Ländern zeigen, dass die Pertussisimpfung sicher ist für die Schwangere, den Feten, den Schwangerschaftsverlauf und das Neugeborene. Die Impfung ist grundsätzlich gut verträglich. Es ist mit dem Auftreten von Fieber nach der Impfung bei einem sehr kleinen Teil der Geimpften zu rechnen. Das in einigen Studien nach Impfung beschriebene „Amnioninfektionssyndrom“ hat mit hoher Wahrscheinlichkeit keine klinische Bedeutung, sollte aber in zukünftigen Studien gezielt untersucht werden. Die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft schützt Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten zu über 90% vor Pertussis, Pertussisbedingter Hospitalisierung und Tod durch Pertussis.

Literatur

- 1 Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW: An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17(9):974–80
- 2 Cherry JD: Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl_4):119–22
- 3 Baclic O, Tunis M, Rotondo J, et al.: Literature Review on Immunization in Pregnancy with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Reduced Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine: Safety, Immunogenicity and Effectiveness: An Advisory Committee Review. Advisory Committee on Immunization (NACI). Ottawa: National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2018
- 4 Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M: Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005;13(2):59–61
- 5 Smallenburg LCS, van Welie NA, Elvers LH, van Huisseling JCM, Teunis PFM, Versteegh FGA: Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(9):1541–5
- 6 Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL: Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010;30(2):93–7
- 7 Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa N, Edwards KM, Baker CJ: Prevalence of Pertussis Antibodies in Maternal Delivery, Cord, and Infant Serum. *J Infect Dis* 2004;190(2):335–40
- 8 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–.e5
- 9 Hardy-Fairbanks AJMD, Pan SJBS, Decker MD-MDMPH, et al.: Immune Responses in Infants Whose Mothers Received Tdap Vaccine During Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(11):1257–60
- 10 Wirsing von Koenig CH, Riffelmann M, Coenye T: Bordetella and related genera. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Tenover FC, Tenover CC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology 2011
- 11 Hartzell JD, Blaylock JM: Whooping cough in 2014 and beyond: An update and review. *Chest* 2014;146(1):205–14
- 12 Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J: Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(3):449–86
- 13 Plotkin SA, Orenstein WA: Vaccines. Third Edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999
- 14 Heymann DL: Control of communicable diseases manual. 20 ed. Washington, D.C.: American Public Health Association 2015
- 15 He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J: Outcomes of Bordetella Infections in Vaccinated Children: Effects of Bacterial Number in the Nasopharynx and Patient Age. *Clin Vacc Immunol* 1999;6(4):534–6
- 16 Klement E, Uliel L, Engel I, et al.: An outbreak of pertussis among young Israeli soldiers. *Epidemiol Infect* 2003;131(3):1049–54
- 17 Bosdure E, Raymond J, Cosnes-Lambe C, et al.: Systematic family screening in case of infant pertussis. *Med Mal Infect* 2008;38(9):477–82
- 18 Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, et al.: Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(2):140–5
- 19 Halperin SA, DeSerres G: Pertussis. In: Brachman PS, Abrutyn E, editors. *Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control* New York: Springer 2009:577–95
- 20 Liese JG, Heininger U, Hellenbrand W, Riffelmann M: Pertussis. In: DGPI, editor. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 2013:434–39
- 21 De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al.: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182(1):174–9
- 22 Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD: Clinical Findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. *Pediatrics* 1997;100(6):e10

- 23 Postels-Multani S, Wirsing von Koenig CH, Schmitt HJ, et al.: Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 1995;23(3):139–42
- 24 Herzig P, Hartmann C, Fischer D, et al.: Pertussis complications in Germany – 3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines. *Infection* 1998;26:227–31
- 25 Juretzko P, Fabian-Marx T, et al.: Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases. *Epidemiol Infect* 2001;127(1):63–71
- 26 Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al.: An observational study of severe pertussis in 100 infants \leq 120 days of age. *The Pediatric infectious disease journal* 2018;37(3):202–5
- 27 STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut 2017/2018. *Epid Bull* 2017;34:333–80. DOI 10.17886/EpiBull-2017-044.1
- 28 Robert Koch-Institut: Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2016. *Epid Bull* 2018;16:151–6. DOI 10.17886/EpiBull-2018-020
- 29 Rieck T, Feig M, Eckmanns T, et al.: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(2):476–84
- 30 Niedersächsisches Landesgesundheitsamt: Impfreport: Durchimpfung von Kindern im Einschulungsalter in Niedersachsen. Erhebungsjahrgang 2017. Hannover: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2018
- 31 Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W: Das bundesweite Monitoring der KV-Impfsurveillance: Umsetzung der Masern- und Pertussis-Impfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (im Druck)* 2019
- 32 Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H: Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro surveillance* 2013;18(38)
- 33 Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al.: Pertussis Across the Globe: Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(9):e222–32
- 34 Schielke A, Takla A, von Kries R, et al.: Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(2):119–25
- 35 Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K: Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC pregnancy and child-birth* 2017;17(1):390
- 36 McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al.: Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):560–73
- 37 Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al.: Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017
- 38 Abu Raya B, Edwards KM, Scheifele DW, et al.: Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis* 2017
- 39 Campbell H, Gupta S, Dolan GP, et al.: Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol* 2018;67(10):1426–56
- 40 Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, et al.: Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2020;20(136)
- 41 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343
- 42 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al.: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355
- 43 Hoang HTT, Leuridan E, Maertens K, et al.: Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine* 2016;34(1):151–9
- 44 Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al.: Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311(17):1760–9
- 45 Halperin S, Langley J, Ye L, et al.: A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of

- Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018;14;67(7):1063–1071
- 46 Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, et al.: Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Human and Immunotherapeutics* 2016;12(8):1965–71
- 47 DeSilva M, Vazquez-Benitez G, et al.: Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine* 2017;35(29):3655–60
- 48 DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, et al.: Tdap vaccination during pregnancy and microcephaly and other structural birth defects in offspring. *JAMA – Journal of the American Medical Association* 2016;316(17):1823–5
- 49 Donegan KKBPP: Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349
- 50 Griffin JB, Yu L, Watson D, Turner N, et al.: Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine* 2018;36(34):5173–9
- 51 Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al.: Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312(18):1897–904
- 52 Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al.: Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007–2013. *Vaccine* 2016;34(7):968–73
- 53 Layton JB, Butler AM, Li D, et al.: Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine* 2017;35(33):4072–8
- 54 Maertens K, Caboré RN, Huygen K, et al.: Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study *Vaccine* 2016;34(1):142–50
- 55 Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS: Pregnancy Outcomes After Antepartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination. *Obstet Gynecol* 2015;125(6)
- 56 Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, et al.: Pertussis Vaccine during Pregnancy: Pregnancy and Infant Health Outcomes. *The Journal of Pediatrics* 2013;163(5):1422–6.e4
- 57 Layton JB, Butler AM, Li D, et al.: Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events 2017;35(33):4072–8
- 58 Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al.: Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007–2013. *Vaccine* 2016;34(7):968–73
- 59 Bonhoeffer J, Kochhar S, Hirschfeld S, et al.: Global alignment of immunization safety assessment in pregnancy – The GAIA project. *Vaccine* 2016;34(49):5993–7
- 60 Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al.: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet* 2014;384(9953):1521–8
- 61 Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al.: Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63:236–43
- 62 Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP: Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5)
- 63 Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, et al.: Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med* 2018;55(2):159–66
- 64 Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, et al.: A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro surveillance* 2017;22(22)
- 65 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* 2014;60(3):333–7
- 66 Saul N, Wang K, Bag S, et al.: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine* 2018
- 67 Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al.: Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertus-

- sis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants < 2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):1977–83
- 68 Fortner KB, Swamy GK, Broder KR, et al.: Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine* 2018;36(42):6354–60
- 69 Fortner KB, Edwards KM, Broder KR, et al.: Reactogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):193–4
- 70 Villarreal Pérez JZ, Ramírez Aranda JM, de la O Cavazos M, et al.: Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13(1):128–35
- 71 Oh K, Kim S, Hong J, et al.: Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2017;216(6):604–e1
- 72 Tita A, Andrews W: Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37(2):339–54
- 73 Kramer B, Garnier Y: Chorioamnionitis-Eine inflammatorische Multiorganerkrankung des Fetus? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007;67(06):602–10
- 74 Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology* 2017;17(8):469
- 75 Abramovici A, Szychowski JM, Biggio JR, et al.: Epidural use and clinical chorioamnionitis among women who delivered vaginally. *Am J Perinatol* 2014;31(11):1009–14
- 76 Riley LE, Celi AC, Onderdonk AB, et al.: Association of Epidural-Related Fever and Noninfectious Inflammation in Term Labor. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):588–95
- 77 Lieberman E, O'donoghue C: Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):31–68
- 78 Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, et al.: Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* 2018
- 79 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al.: Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics* 2018
- 80 Maertens K, Caboré RN, Huygen K, et al.: Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age 2016;34(31):3613–9
- 81 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al.: Association of tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA* 2015;314(15):1581–7
- 82 Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, et al.: Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine* 2018;36(11):1453–9
- 83 Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, et al.: A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. *Vaccine* 2016;34(20):2299–304
- 84 Winter K, Cherry JD, Harriman K: Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):9–14
- 85 Dabrera G: Maternal pertussis vaccination is effective in preventing pertussis in infants: a case-control study in England and Wales, 2012–2013. *ESCAIDE*; 5–7 November, 2014; Stockholm: ECDC 2014
- 86 Huygen K, Caboré RN, Maertens K, et al.: Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine* 2015;33(33):4117–23
- 87 Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K: Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):3–8
- 88 Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, et al.: Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine* 2015;33(16):1948–52

- 89 Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, et al.: The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – A prospective study. *Vaccine* 2014;32(44):5787–93
- 90 Healy C, Rench MA, Swaim LS, et al.: Association between third-trimester tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA* 2018;320(14):1464–70
- 91 Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, et al.: The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):237.e1–.e6
- 92 Vilajeliu A, Ferrer L, Munros J, et al.: Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants 2016;34(33):3719–22
- 93 Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al.: Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):829–36
- 94 Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al.: Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third-Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis* 2017;64(8):1129–32
- 95 Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, et al.: Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics* 2016;138(1)
- 96 Byrne L, Campbell H, Andrews N, et al.: Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. *Arch Dis Child* 2018;103(3):224
- 97 Public Health England: Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England. London: Public Health England 2018
- 98 Healy CM, Rench MA, Baker CJ: Importance of Timing of Maternal Combined Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization and Protection of Young Infants. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):539–44
- 99 Maertens K, Tran TMP, Hens N, et al.: Effect of Prepregnancy Pertussis Vaccination in Young Infants. *J Infect Dis* 2017;215(12):1855–61
- 100 Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, et al.: The Decline of Pertussis-Specific Antibodies After Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Immunization in Late Pregnancy. *J Infect Dis* 2015;212(12):1869–73
- 101 Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, et al.: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel estimate of incidence of infection. *Vaccine* 2010;28
- 102 Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Reduced risk of pertussis in whole-cell compared to acellular vaccine recipients is not confounded by age or receipt of booster-doses. *Vaccine*. 2015;33(39):5027-30.
- 103 Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, et al.: Effectiveness of Routine and Booster Pertussis Vaccination in Children and Adolescents, Federal State of Brandenburg, Germany, 2002–2012. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34(5):513–9
- 104 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al.: Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1069–74
- 105 Niewiesk S: Maternal Antibodies: Clinical Significance, Mechanism of Interference with Immune Responses, and Possible Vaccination Strategies. *Frontiers in immunology* 2014;5:446
- 106 Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, et al.: The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):637–46
- 107 Siegrist C-A: Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003;21(24):3406–12
- 108 Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, et al.: Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1637–44
- 109 Maertens K, Burbidge P, van Damme P, et al.: Pneumococcal Immune Response in Infants Whose Mothers Received Tdap Vaccination During Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2017

- 110 Maertens K, Hoang TTH, Nguyen TD, et al.: The effect of maternal pertussis immunization on infant vaccine responses to a booster pertussis-containing vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis* 2016;63:197–204
- 111 Caboré RN, Maertens K, Dobby A, et al.: Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. *Virulence* 2017;8(7):1245–54
- 112 Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(7):131–5
- 113 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI): Minute of teleconference on Thursday Wednesday 30 August 2012 10.00am – 12.00am and post-teleconference discussion 2012. Available from: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtju-sir2tc/file/229171684750>
- 114 Vizzotti C, Neyro S, Katz N, et al.: Maternal immunization in Argentina: A storyline from the perspective of a middle income country. *Vaccine* 2015;33(47):6413–9
- 115 Australien Government Department of Health: National Immunisation Program Schedule 2018 Available from: <https://beta.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>
- 116 Bont L, Bekker M, Rots N: Infection prevention in newborns through maternal vaccination: current insights and developments. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D411–D
- 117 Grawe C: Impfen in der Schwangerschaft ein Paradigmenwechsel 2019
- 118 Amirthalingam G, Letley L, Campbell H, et al.: Lessons learnt from the implementation of maternal immunization programs in England. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(11):2934–9
- 119 Bödeker B, Walter D, Reiter S, Wichmann O: Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine* 2014;32(33):4131–9
- 120 Böhm S, Röbl-Mathieu M, Scheele B, et al.: Influenza and pertussis vaccination during pregnancy – attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC health services research* 2019;19(616)
- 121 Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, et al.: Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016;183(12):1159–70
- 122 Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, et al.: Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013;131(6):e1748–56
- 123 Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, et al.: Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther* 2010;32(8):1479–95
- 124 Lugné AK, van der Maas N, van Boven M, et al.: Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: Comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013;31(46):5392–7
- 125 Hoek van AJ, Campbell H, Amirthalingam G, et al.: Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016;73(1):28–37
- 126 Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, et al.: Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine* 2016;34(13):1531–9
- 127 Quinn HE, Snelling TL, Habig A, et al.: Parental Tdap Boosters and Infant Pertussis: A Case-Control Study. *Pediatrics* 2014;134(4):713–20
- 128 Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, et al.: Impact of Maternal Postpartum Tetanus and Diphtheria Toxoids and Acellular Pertussis Immunization on Infant Pertussis Infection. *Clin Infect Dis* 2012;54(1):78–84
- 129 Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack Tsafack EP, et al.: The Number Needed to Vaccinate to Prevent Infant Pertussis Hospitalization and Death Through Parent Cocoon Immunization. *Clin Infect Dis* 2012;54(3):318–27

130 Urwyler P, Heininger U: Protecting newborns from pertussis – the challenge of complete cocooning. *BMC Infect Dis* 2014;14:397

131 Robert Koch-Institut (RKI), Statistische Bundesamt (DESTATIS): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. 2019: www.gbe-bund.de

132 Robert Koch-Institut (RKI), Statistische Bundesamt (DESTATIS): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) 2019: www.gbe-bund.de

Autorinnen und Autoren

AG Pertussis der Ständigen Impfkommission (STIKO):

^{a)}Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)}Dr. Wiebke Hellenbrand |
^{b)}Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{b)}Dr. Marianne Röhl-Mathieu |
^{b)}Prof. Dr. Rüdiger von Kries | ^{b)}Prof. Dr. Christian Bogdan |
^{b)}Prof. Dr. Ulrich Heininger | ^{b),c)}Dr. Brigitte Keller-Stanislawski |
^{b)}Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier |
^{a)}Dr. Thomas Harder

^{a)} Robert Koch-Institut | Abt. 3 Infektionsepidemiologie | Fachgebiet 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Paul-Ehrlich-Institut: Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Korrespondenz: Vygen-BonnetS@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

AG Pertussis der Ständigen Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft.

Epid Bull 2020;14:3–34 | DOI 10.25646/6584

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Ulrich Heininger ist Mitglied der *Global Pertussis Initiative* (unterstützt durch Sanofi Pasteur, USA) und der *Collaboration of European Experts on Pertussis Awareness Generation*, CEEPAG (unterstützt durch Sanofi, Frankreich).

Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.