

Impfungen in der Schwangerschaft

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ

Entwurf, v2, November 2018 (UH)

Hintergrund

Impfungen in der Schwangerschaft verfolgen primär 2 Ziele:

- 1) Direkter, unmittelbarer Schutz der geimpften Schwangeren vor den jeweiligen Krankheiten und
- 2) direkter, mittelbarer Schutz des Kindes durch intrauterinen transplazentaren Antikörpertransfer von der geimpften Mutter.

Hinzu kann noch ein weiterer potentieller Nutzen kommen, nämlich der indirekte, zusätzliche Schutz des Neugeborenen durch reduziertes Expositionsrisiko in der Postpartalzeit dank der mütterlichen Immunität. Letzteres, auch als „cocooning“ bezeichnetes Konzept, kann auch durch Impfung der Mutter (und anderer enger Kontaktpersonen) vor oder nach der Schwangerschaft erzielt werden und ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme.

Aus Sicherheitsgründen beschränken sich Impfungen in der Schwangerschaft nahezu ausschliesslich auf inaktivierte Impfstoffe. Es wird befürchtet, dass bei der Verabreichung von Lebendimpfstoffen die attenuierten Impferreger, insbesondere Röteln-Impfviren, via Plazentatransfer auf den Embryo bzw. Feten übertreten und diesen schädigen könnten. Die Erfahrung mit mehreren tausend versehentlich verabreichten Lebendimpfungen an Schwangere zeigt bislang jedoch keinen Anhalt für diese hypothetische Sorge [Bar 2004]. Dennoch sind Lebendimpfstoffe in der Schwangerschaft kontraindiziert. Einzige Ausnahme ist die Gelbfieberimpfung. Wenn ein Aufenthalt in Gelbfiebergebieten unvermeidbar ist und das Risiko einer Exposition als hoch eingeschätzt wird, kann laut Fachinformation auch in der Schwangerschaft geimpft werden.

Basis des passiven Schutzes des Kindes ist die Übertragung von IgG-Antikörpern aus dem mütterlichen Blut via Plazenta auf den Fetus. Dabei handelt es sich um einen aktiven, transplazentaren Sekretionsprozess, welcher etwa in der 13. Schwangerschaftswoche (SSW) beginnt und im 3. Trimenon seinen Höhepunkt erreicht. Dies führt dazu, dass das Kind bei Geburt das komplette Repertoire an mütterlichen IgG-Antikörpern (vor allem der Subklasse IgG-1) in höherer Konzentration im Blut besitzt, was einer natürlichen passiven Immunisierung entspricht [Palmeira 2012]. Diese humorale Immunität kann das Kind passager vor vielen verschiedenen Infektionskrankheiten schützen, ehe es durch aktive Immunisierung oder Infektionen seine eigene Immunität entwickelt.

Erfahrungen mit Impfungen in der Schwangerschaft

Tetanus

Die längsten und umfangreichsten Erfahrungen bestehen mit der Impfung gegen Tetanus. Diese wurde und wird von der WHO seit 1974 propagiert, um das Risiko des häufig letal verlaufenden neonatalen Tetanus zu reduzieren [Blencowe 2010].

Die Tetanusimpfung in der Schwangerschaft gilt als unbedenklich, sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind. Die 1. Tetanus-Impfdosis sollte so früh wie möglich in der Schwangerschaft gegeben werden, bei fehlender Grundimmunisierung gefolgt von 2 weiteren Dosen nach 1 und 6 Monaten [WHO 2017].

Influenza

Die Influenzaimpfung mit der jährlich jeweils neu formulierten Vakzine wird in Deutschland seit der Influenza-H1N1-Pandemie 2009 allen Schwangeren im 2. oder 3. Trimenon empfohlen. Für Schwangere mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung wegen eines Grundleidens wird die Influenzaimpfung zum Eigenschutz unabhängig von der Schwangerschaftsphase in jedem Trimenon empfohlen [STIKO 2018]. In vielen anderen Ländern wird die Influenzaimpfung generell unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft empfohlen, so z.B. im Vereinigten Königreich, den USA und der Schweiz.

Die Influenzaimpfung in der Schwangerschaft gilt seit vielen Jahren als unbedenklich, sowohl was unerwünschte Nebenwirkungen für die Mutter betrifft, als auch für das ungeborene Kind [Tamma 2009]. In einem systematischen Review konnte dies aktuell bestätigt werden: Die Odds Ratio (OR) für Kinder geimpfter Mütter im Vergleich zu Kindern ungeimpfter Mütter betrug für Frühgeburtlichkeit 0.87 (95% Vertrauensbereich 0.78-0.96), für Geburtsgewicht <2500g 0.82 (0.76-0.89), für angeborene Malformationen 1.03 (0.99-1.07), für Geburtsgewicht <10. Perzentile („small for gestational age“), 0.99 (0.94-1.04) und für Totgeburt 0.84 (0.65-1.08) [Giles 2018].

Auch für Neugeborene ist die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Schwangerschaft belegt. Eine Studie aus England untersuchte dies bei Säuglingen im Alter von 0-6 Monaten, deren Mütter im Winter 2013/2014 während der Schwangerschaft gegen Influenza geimpft wurden. Sie zeigte, dass die Schutzwahrscheinlichkeit gegen Influenza 71% (95% VB 24-89) betrug und gegen Influenza mit Hospitalisierung 64% (6-86) [Dabrera 2014]. In Mali vermittelte die Influenzaimpfung in der Schwangerschaft den Säuglingen während der ersten 4 Lebensmonate Schutz vor Influenza mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% (36-88) [Tapia 2016]. In Südafrika betrug die Schutzrate für Säuglinge von Influenza geimpften Müttern in den ersten 24 Lebenswochen 48.8% (11.6-70.4) [Madhi 2014].

Pertussis

Im Jahr 2012 führten die USA als erstes Land die Pertussisimpfung für Schwangere im nationalen Impfprogramm ein, um die steigende Zahl von schweren Pertussisfällen im frühen Säuglingsalter unter Kontrolle zu bringen. Im Oktober 2012 führte das Vereinigte Königreich ebenfalls die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft ein. Vorausgegangen waren mehrere Todesfälle bei jungen Säuglingen, welche wohl zu der hohen Akzeptanz (knapp 70%) dieser Impfeempfehlung führten. Es konnte in der Folge eine Schutzrate von 93% bei den Säuglingen in den ersten beiden Lebensmonaten ermittelt werden, deren Mütter zwischen der 26. und 38. SSW eine Tdap-Impfung erhielten [Dabrera 2015]. Entscheidend dabei ist der transplazentare Transfer der mütterlichen Pertussistoxin-Antikörper auf den Feten. Diese verhindern im Falle einer Pertussis die lebensbedrohliche Hyperleukozytose [Cherry 2015]. Der Erfolg der Impfkampagne führte zur Empfehlung, allen Schwangeren zwischen der 28. und 32. SSW die Pertussisimpfung weiterhin anzubieten. In der Zwischenzeit hat eine Studie aus Genf gezeigt, dass auch schon vor der 28. SSW erfolgreich geimpft werden kann [Eberhard 2016]. Hauptsächlicher Vorteil der früheren Impfung ist der Schutz auch für Frühgeborene [Eberhard 2017]. Seit April 2016 wird daher die Tdap-Impfung den Schwangeren im Vereinigten Königreich schon ab der 16. SSW empfohlen.

Eine Studie in Kalifornien untersuchte kürzlich das Risiko, in den ersten 2 Lebensmonaten an Pertussis zu erkranken, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Pertussisimpfung in bzw. nach der Schwangerschaft ihrer Mütter. Geschah dies in der 27.-36. SSW, so war die Schutzwahrscheinlichkeit ihrer Kinder um 85% höher als bei Impfung in den ersten 14 Tagen nach Entbindung [Winter 2017a]. Die gleiche Autorengruppe analysierte alle Pertussisfälle bei Säuglingen, welche 2011 bis 2015 in Kalifornien geboren wurden und zum Erkrankungszeitpunkt jünger als 2 Monate waren. Ziel der retrospektiven Studie war es, den Einfluss der mütterlichen Pertussisimpfung in der 27.-36. SSW auf den Schweregrad der Pertussis des jungen Säuglings zu untersuchen. Von insgesamt 752 gemeldeten Fällen konnten 420 dank vollständiger Daten ausgewertet werden. Von 49 Säuglingen, die trotz Impfung ihrer Mütter an Pertussis erkrankten, mussten nur 43% hospitalisiert werden, wohingegen es bei den 371 erkrankten Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht gegen Pertussis geimpft worden waren, 73% waren ($p < 0.001$). Kam es zur Hospitalisation wegen Pertussis, so dauerte diese im Median nur 3 Tage im Vergleich zu 6 Tagen in der Vergleichsgruppe ($p = 0.02$). Kein Kind einer geimpften Mutter starb an Pertussis, im Vergleichskollektiv waren es 6 (2%) [Winter 2017b]. Somit reduziert die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft nicht nur das kindliche Erkrankungsrisiko, sondern führt zumindest zu einem abgeschwächten Krankheitsverlauf.

Die Pertussisimpfung in der Schwangerschaft gilt als unbedenklich, sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind [McMillan 2017]. Sie wird in Ländern mit einer derartigen

Empfehlung, wie z.B. England, USA und Schweiz, in *jeder* Schwangerschaft empfohlen, damit das ungeborene Kind jeweils eine grösstmögliche Menge an spezifischen mütterlichen anti-PT-IgG-Antikörpern erhält. Kritisch muss angemerkt werden, dass mangels verfügbarer Pertussis-Einzelimpfstoffe dabei ab der 2. Schwangerschaft durch wiederholte Gabe von Tdap (Tetanus-, Diphtherie-, azelluläre Pertussis-Kombinationsimpfung) der Schwangeren unnötige Immunisierungen gegen Tetanus- und Diphtherie verabreicht werden, obwohl eine alleinige Pertussisimpfung ausreichend wäre. Zwar ist die Verträglichkeit der wiederholten Tdap-Gabe akzeptabel [Sukumaran 2015], jedoch führt diese Situation erfahrungsgemäss zu Diskussionen mit und Akzeptanzproblemen bei der impfenden Ärzteschaft und den betroffenen Frauen. Die Forderung nach einem Pertussis-Einzelimpfstoff erscheint daher gerechtfertigt [Heininger 2017].

Stellungnahme der Kommission

Schwangere sollten über einen Tetanusimpfschutz verfügen. Anderenfalls sollen sie Nachholimpfungen erhalten.

Wir befürworten die Einführung einer Empfehlung zur Pertussisimpfung für schwangere Frauen ab dem 2. Trimenon in Deutschland.

Gemäss Empfehlungen der STIKO sollen alle schwangeren Frauen im 2. oder 3. Trimenon gegen Influenza geimpft werden. Frauen im 1. Trimenon sollen ebenfalls geimpft werden, sofern neben der Schwangerschaft eine weitere medizinische Indikation (STIKO: „gesundheitliche Gefährdung“) besteht.

Wir fordern alle Ärztinnen und Ärzte auf, schwangere Frauen entsprechend zu beraten.

Ferner sollen Frauen im 1. Trimenon darauf hingewiesen werden, dass die Influenzaimpfung ab Beginn des 2. Trimenons gegeben werden kann, wenn es aufgrund der jeweiligen epidemiologischen Situation sinnvoll ist. Es wäre wünschenswert, dass die STIKO die Influenzaimpfung, wie in anderen Ländern auch, allen Schwangeren ab dem 1. Trimenon empfiehlt.

Literatur

- [1] Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME et al (2004). Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 130:52–54
- [2] Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S (2010) Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol* 39 (Suppl 1):i102-109
- [3] Cherry JD (2015). Tetanus-diphtheria-pertussis immunization in pregnant women and

the prevention of pertussis in young infants. *Clin Infect Dis* 60:338-340

- [4] Dabrera G, Zhao H, Andrews N (2014) Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014;19(45):20959
- [5] Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N (2015) 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* 60:333-337
- [6] Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B (2016) Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis* 62:829-836
- [7] Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al (2017) Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third-Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis* 64:1129-1132
- [8] Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A (2018) The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* doi: 10.1080/21645515.2018.1540807.
- [9] Heininger U (2018) Is there a need for a stand-alone acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 37:359-360
- [10] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L et al (2014) Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 371:918–931
- [11] McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS (2017) Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 129: 560-573
- [12] Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (2018) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2018/2019. *Epid Bull* 34:335-382
- [13] Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL et al (2012) IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012:985646 doi: 10.1155/2012/985646.
- [14] Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al (2015) Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women

with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA* 314:1581–1587

- [15] Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB (2009) Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 201:547-552
- [16] Tapia MD, Sow SO, Tamboura B et al (2016) Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis* 16:1026–1035
- [17] WHO (2017) Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 92:53-76.
- [18] Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K (2017) Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis* 64:3-8
- [19] Winter K, Cherry JD, Harriman K (2017) Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis* 64:9-14