

Seit 2020 rät die STIKO auch Schwangeren zur Impfung gegen Pertussis zu Beginn des 3. Trimenon – unabhängig vom Abstand zu vorher verabreichten Pertussis-Impfungen.

Pertussis-Impfung in der Schwangerschaft

Foto: © adpurnatama/stock.adobe.com

Impfempfehlungen müssen während der Schwangerschaft besonders sorgfältig abgewogen werden. Medizinische Interventionen sind ethisch nur vertretbar, wenn lebensbedrohliche Gefahren abgewendet werden. Und wenn von dem Eingriff selbst keine nennenswerten Risiken ausgehen. Sollen wir in der Schwangerschaft gegen Pertussis impfen?

Von Helmut Jäger

Keuchhusten ist eine bakterielle Infektionskrankheit. Das Bakterium *Bordetella pertussis* wird durch Husten oder Niesen über Tröpfchen übertragen. Die Krankheit kann bei Neugeborenen schwer verlaufen und auch tödlich enden. Die ersten Symptome ähneln denen »einer Erkältung« mit Halsschmerzen, Niesen, leichtem Fieber und Reizhusten. Diese Symptome können bis zu zwei Wochen lang anhalten, bevor sich langandauernde Schübe von starkem Husten entwickeln, gefolgt von »Keuchen« beim Einatmen und Erbrechen. Feinstaubexposition in der Atemluft (durch Smog oder Rauchen) erhöht das Risiko, schwer zu erkranken.

Kleinkinder werden überwiegend von älteren Besucher:innen angesteckt. Diese infizierten Erwachsenen leiden oft »nur« an lang andauerndem (unangenehmem) Hustenreiz. Auch ältere Geschwister können Keuchhusten an Säuglinge weitergeben. Da sie aber meist geimpft wurden, ist dieses Risiko geringer.

2018 wurden in Europa etwa 35.000 Pertussis-Erkrankungsfälle registriert (8 /100.000) (ECDC, 2018). In Deutschland wird die Inzidenz von Säuglingen, die an einer (krankenhaus-behandlungsbedürftigen) Pertussis-Infektion erkranken, auf mindestens 52/100.000 geschätzt (von denen zwischen 2014 und 2018 zwei Säuglinge verstarben) (Schielke, 2018).

Bei Säuglingen kann es schwierig sein, die Infektion am Erscheinungsbild zu erkennen. Manche Säuglinge setzen nach einem Hustenanfall mit dem Atem aus. Oder sie laufen beim Husten blau an, weil die Sauerstoffsättigung im Blut sinkt. Komplikationen treten am häufigsten bei Säuglingen auf, die jünger sind als sechs Monate. Dazu gehören Gewichtsverlust aufgrund wiederholten Erbrechens, Lungenentzündungen oder Hirnschäden wegen Sauerstoffmangels.

Passive Antikörperübertragung

Die Schwangerschaft ist ein immunologisch dynamischer Zustand, in dem hohe Östrogenspiegel die Immunreaktionen modifizieren und das Verhältnis der T-Helferzellen verändern. Das mütterliche Immunsystem wird in der Schwangerschaft verändert, um den allogenen Fetus zu tolerieren. Schwangere leiden häufiger unter schwereren Verläufen von Virusinfektionen, wie Influenza-ähnlichen Infektionen. Impfungen während der Schwangerschaft erhöhen den Antikörperspiegel gegen spezifische Infektionen. Darauf beruht die Überlegung, Neugeborene durch passive Übertragung von Antikörpern zu schützen, bevor der Säugling seine eigene Immunität erwirbt.

» Nach der Pertussis-Impfung im letzten Schwangerschaftsdrittel wurde keine Zunahme von Komplikationen beobachtet, insbesondere keine Totgeburten. «

Ungeborene machen gegen Ende der Schwangerschaft eine besonders sensible Phase der neuronalen, genitalen und immunologischen Entwicklung durch (die so genannte »Fetale Programmierung«). Schädigungen in diesem Zeitraum beeinflussen die genetische Ausprägung von Erbanlagen (Epigenetik) und die Stoffwechselfunktionen. Sie prädisponieren den Fetus für postnatale, immunologische und metabolische Krankheiten (Kwon, 2017; Rasmussen, 2021). Auch die Exposition gegenüber Stress wirkt sich im intrauterinen Leben negativ auf die Schaltkreise des Gehirns aus, die gegen Ende der Schwangerschaft eine hohe Plastizität aufweisen. Dies kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für psychische Störungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter führen (Buss, 2012). Elementare Ausdrucksformen von Stressreaktionen sind auch Regulationsstörungen im Inneren der Zellen, die vor allem die Energieversorgung und das Zusammenwirken von Zell-Bestandteilen betreffen (Jäger, 2021).

Bis zur zwölften Schwangerschaftswoche werden die Organe angelegt. Im Zeitraum von der 24. Schwangerschaftswoche bis etwa 3 Monate nach der Geburt werden essenzielle Nerven mit einer Schutzschicht ummantelt (Myelinisierung). Ab der 27. Schwangerschaftswoche wächst das Gehirn rasch, faltet sich und beginnt sich in seinen grundlegenden Funktionen zu differenzieren.

Störungen der Organanlagen führen meist zur Fehlgeburt. Beeinträchtigungen der Myelinisierung, der Faltungsprozesse, der Koordination der Großhirnhälften und des autonomen Nervensystems im Stammhirn machen sich jedoch erst allmählich nach der Geburt als Entwicklungsverzögerungen

der Motorik oder der Immunfunktion bemerkbar. Die störungsfreie Ausbildung der Hochfrequenz-Oszillationen des Gehirns als Rhythmusgeber und »Uhren« für Vorgänge wie »Bewusstheit« sind von entscheidender Bedeutung für die lebenslange Stabilität neuronaler Funktionen des Kindes. Die miteinander wechselwirkenden Zellstrukturen von Gehirn, Bewegungsfunktion, Darm und Immunfunktion erzeugen allmählich ein stabiles Zusammenspiel hochkomplexer Schwingungen, Rhythmen, Modulationen und Klangfarben, auf deren Basis Informationen übertragen und verarbeitet werden (Buzsáki 2006 und 2022). Die Entwicklung dieser Oszillationen kann leicht irritiert werden (Beispiel: Narkolepsie nach Pandemrix®-Impfung, Ahmed, 2017)

Die hormonelle Situation in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für autoimmunologische Störungen (Merz, 2022), deren Zahl in modernen Zivilisationen stetig zunimmt. Bei mütterlichen Autoimmunerkrankungen, Allergien, Asthma, akutem Stress und der Konfrontation mit erhöhten Schadstoffkonzentrationen in der Luft ist die Ausreifung der Immunregulation der Feten besonders gefährdet. Denn die immunologische Aktivierung bei der Mutter führt zu einer erhöhten Ausschüttung von inflammatorisch wirkenden Zytokinen, die wiederum T-Zellen aktivieren, die bei einer bestimmten genetischen Vorbelastung Funktionen des Feten schädigen. Diese (inflammatorische) Aktivierung des fetalen Immunsystems wirkt entweder direkt auf genetische Strukturen oder indirekt über epigenetische Einflüsse.

Wenn es im späteren Wachstum des Kindes zu einer starken, erneuten Belastung kommt, steigt das Risiko für die Aus-

prägung autoimmuner oder neuropsychiatrischer Erkrankungen des Kindes. Die meisten solcher Immunaktivierungen in der Schwangerschaft (durch Infektionen, Schadstoffe, Medikamente) führen nicht sofort zu Folgeerkrankungen. Bleibende Schäden bei Kindern treten erst auf, wenn sich mehrere Stör-Einwirkungen (so genannte »hits«) während der Schwangerschaft addieren (Estes, 2017).

Impfen während der Schwangerschaft?

Die STIKO empfiehlt die Pertussis-Impfung ab dem zweiten Lebensmonat. Gemeinsam mit Impfkomponten gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Hib, Kinderlähmung, Hepatitis B und Pneumokokken. Seit 2020 rät die STIKO auch schwangeren Frauen zur Impfung gegen Pertussis zu Beginn des 3. Trimenon – unabhängig vom Abstand zu vorher verabreichten Pertussis-Impfungen. Bei einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt solle die Impfung in das zweite Trimenon vorgezogen werden. Die Pertussis-Impfung ist inzwischen Teil der Schwangerschaftsvorsorge und wird oft im Mutterpass dokumentiert. Darüber hinaus rät die STIKO Schwangeren auch »ausdrücklich« zu Impfungen gegen Influenza und Covid-19 (RKI, 2022).

Die Empfehlungen des RKI beruhen auf Studien, die einen »statistisch relativen Schutzeffekt« vor allem in den ersten beiden Lebensmonaten belegten (Nguyen, 2022). Die Pertussis-Impfung während der Schwangerschaft scheint einen Schutz gegen Pertussis für die später geborenen Kinder in den ersten drei Lebensmonaten zu bieten (Röbl-Mathieu, 2021). Es bleibt

allerdings ungewiss, ob gemessene hohe Antikörper-Titer Pertussis oder Pertussis-Komplikationen verhindern können (Furuta, 2017).

In einer großen Übersichtsarbeit wurde untersucht, ob nach einer Impfung der Mutter in der Schwangerschaft gegen Keuchhusten oder gegen Influenza die Sterblichkeit der Kinder oder die Zahl der Krankenhausaufenthalte während der ersten sechs Lebensmonate erhöht sei. Dabei fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kindern, deren Mütter geimpft wurden und denen, deren Mütter in der Schwangerschaft ungeimpft blieben (Sukumaran, 2018).

Zum optimalen Zeitpunkt der Impfung im zweiten oder dritten Trimester besteht kein Konsens (Perret, 2019). Auch die Auswirkungen des Zusatzstoffes Aluminium bei Kombination mit Tetanus- und Diphtherie-Impfstoff sind unklar. Aluminium wirkt immunstimulierend und neurotoxisch. Über die Auswirkung dieser Substanz auf das Immunsystem, das Nervensystem und die Entwicklung der betroffenen Feten bei Aluminiumexposition vor der Geburt ist nichts bekannt. Unstrittig ist nur, dass allgemeine Aluminiumexpositionen und -belastungen bei Schwangeren, Neugeborenen und Säuglingen soweit irgend möglich reduziert werden sollten (Fanni, 2014; ATSDR, 2008; AAP, 1996).

Nach der Pertussis-Impfung im letzten Schwangerschaftsdrittel wurde keine Zunahme von Komplikationen beobachtet, insbesondere keine Totgeburten (Kharbanda, 2016; Moro, 2016). Bei Schwangerschaften von Frauen, die nach der 32. Schwangerschaftswoche gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis (Tdap) geimpft wurden, fand sich bei über 7.000 Geburten von 2013 bis 2015 kein Unterschied bei Totgeburten, schweren Fehlbildungen oder dem Nabelschnurblut-pH-Wert (Morgan, 2015). Entsprechend wird oft neben einer »hohen Wirksamkeit« der Impfung, deren »Schadensfreiheit« betont (Arona, 2021).

Zahlreiche Untersuchungen finden eine signifikante Verringerung der vom Säugling selbst gebildeten Antikörper, wenn dessen Mutter in der Schwangerschaft gegen Keuchhusten geimpft wurde (Barug, 2019; Perrett, 2019). Das Vorhandensein von mütterlichen Antikörpern kann die Immunreaktion des Säuglings auf routinemäßige Pertussis-Kombinationsimpfstoffe im frühen Leben beeinträchtigen. Dies kann zu einer geringeren Reaktionsfähigkeit von Säuglingen führen, deren Mütter geimpft wurden. Die Bedeutung dieses sogenannten »Blunting« für die Immunantwort auf Infektionen ist unklar, da die impfpräventablen Krankheiten (wie TDP) in Deutschland nur selten auftreten.

Eine Abschwächung der Anti-Pertussis-Toxin-IgG-Antwort nach der Grundimmunisierung trat allerdings bei Säuglingen von Frauen auf, die mit Tdap+IPV geimpft wurden. Die abschwächende Wirkung bestand bis zum Alter von 13 Monaten (Maertens, 2022).

In weiteren Studien wurde über das Risiko einer Chorionamnionitis nach mütterlicher Keuchhustenimpfung von 27 % berichtet (Andersen, 2021). Welche Konsequenzen (zum Beispiel für die epigenetische Prägung) damit verbunden sind, ist unbekannt.

Nach Impfungen in der Schwangerschaft gegen Covid-19 oder Influenza wurden bei Beobachtungen von Schwangerschaft und Geburt keine erhöhten Raten von Schwangerschaftskomplikationen beobachtet (Fell, 2021). Es fehlen aber Untersuchungen, wie die Impfstoffe (gegen Covid, Pertussis, Influenza u.a.) untereinander interagieren, hinsichtlich der neuronalen und immunologischen Entwicklung der Feten.

Langzeitbeobachtungen zu Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen nach Impfung in der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Obwohl der Impfstoff in einer sehr empfindlichen Phase der Hirnentwicklung verabreicht wird, und in dieser sensiblen Phase der Reifung (wie viele andere Immunstimulanzien oder Infektionen) lebenslange Spuren hinterlassen könnte (Faa, 2016). Im Rahmen eines natürlichen Experimentes (der Langzeitbeobachtung von geimpften und nicht-geimpften Kindern in Afrika) wurde beobachtet, dass gerade bei Totimpfstoffen nicht nur die Zusammensetzung des Produktes bedeutsam ist für unerwünschte Impffolgen, sondern auch der Impfzeitpunkt, beispielsweise bei einem unreifen oder reifen Immunsystem des Kindes (Moyer, 2019).

Es braucht Forschung und Aufklärung!

Belastungen und Eingriffe in diesem kurzen »Fenster der Möglichkeiten« haben lebenslange Konsequenzen (Allegra, 2021; Faa, 2014). Infektionen, Schadstoffe, Gifte oder Suchtmittel können die frühen Entwicklungsphasen verschiedener Hirnfunktionen schwach, stärker oder auch stark beeinträchtigen – oftmals im Zusammenwirken mit anderen schädlichen Einwirkungen. Retrospektiv sind sie meist nicht oder nur schwer auf einen einzelnen ursächlichen Faktor zurückzuführen. Die Summe von Störwirkungen kann zu bleibenden Veränderungen der Stoffwechsel von Zucker, Fett oder der Hirnbotenstoffe führen.

Am Ende der Schwangerschaft kann so die Faltung der Großhirnstrukturen und die Koordination der Großhirnhemisphären negativ beeinflusst werden. Da auch unspezifische Reize, die sonst unproblematisch wären, in den sensiblen Phasen der Gehirnentwicklung während der Schwangerschaft die fetalen Entwicklungsprozesse beeinträchtigen können, ist es nicht möglich, bei bestimmten (vermeidbaren) Einwirkungen sichere untere Grenzwerte anzugeben (Beispiele: Strahlung, Medikamente oder Alkohol).

Viele Länder befürworten dennoch die Impfung Schwangerer, weil das Risiko für Früh- und Totgeburten nach dem Eingriff nicht erhöht sei. Und weil bisherige Studien auf einen möglichen Schutz vor Keuchhusten zwischen zwei und sechs Monaten hindeuten (Murthy, 2018). Allerdings gilt für Situationen, in denen der Nutzen von Interventionen in hochkomplexe Zusammenhänge fraglich, und die möglichen Schäden und Wechselwirkungen unbekannt sind, besonders während der Schwangerschaft, das Vorsorgeprinzip als Grundsatz des medizinischen Handelns (»Zuerst nicht schaden!«).

Die Herstellung eines Keuchhusten-Einzelimpfstoffs wäre einfach möglich. Die STIKO könnte nachdrücklich fordern, dass wieder ein Keuchhusten-Einzelimpfstoff ohne Aluminiumzusatz zur Verfügung gestellt wird.

Eine Entscheidung für Impfungen in der Schwangerschaft bei dieser unklaren Datenlage müsste von kontrollierten, prospektiven, industrie-unabhängigen Langzeitstudien begleitet werden.

Die in Sonderberichten zur Verfügung gestellten Belege für die Sicherheit von Impfstoffen basieren hauptsächlich auf Beobachtungsdaten. Es werden aber für eindeutigere Beurteilungen RCTs mit angemessener Berichterstattung über mütterlich-fetale Ergebnisse in größeren, qualitativ hochwertigen Beobachtungsstudien benötigt (Saint-Gerons, 2021; Andersen, 2022).

In jedem Fall müssen die Frauen vor Impfungen in der Schwangerschaft vollumfänglich aufgeklärt werden. Das bezieht sich nicht nur auf Wissen aus Studien, die sich notwendigerweise auf vergangene Ergebnisse beziehen. Sondern ebenso auf das unbekanntes Nichtwissen zu medizinischen Einwirkungen während der Periode der fetalen Programmierung. Zur Pertussis-Vorbeugung sollte (unabhängig von einer Impfung in der Schwangerschaft) darauf hingewiesen werden, dass es nötig ist, in den ersten Lebensmonaten den Kontakt zu erkrankten (hustenden) Erwachsenen einzuschränken.

Persönliches Fazit

Nach dem Eintritt der Schwangerschaft kann bei keiner medizinischen Intervention ein Risiko für die Entwicklung der Feten ausgeschlossen werden. Iatrogene Immunstimulationen während der Schwangerschaft sollten vermieden werden. ○



Der Autor

Dr. Helmut Jäger ist Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe im Ruhestand, doch weiterhin als Geburtshelfer tätig. Er unterrichtet an der Universität Hamburg und verfügt über langjährige Erfahrungen im Management von Gesundheitsprogrammen in Lehre und Forschung. International ist er als Berater tätig.

Kontakt: jaeger@medizinisches-coaching.net

Literatur

- AAP. (1996). Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics*, (97) 413.
- Ahmed, S. et al. (2017). Narcolepsy and influenza vaccination-induced autoimmunity. *Ann Transl Med*, 5(1): 25.
- Allegra, A. et al. (2021). The close link between the fetal programming. *Mech. of Ageing & Develop.*, 195, 111461.
- Andersen, A.R. (2022). Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis. *Vaccine*, 40(11): 1572–1582.
- Arona, M. et al. (2021). Vaccine Safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 76:23–40.
- ATSDR. (2008). Toxicological Profile of Aluminum. Atlanta. <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=191&tid=34>
- Barug, D. (2019). Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands. *Lancet Infect Dis*, 19(4):392–401.
- Buss, C. (2012). Fetal Programming of Brain Development: Intrauterine Stress and Susceptibility to Psychopathology. *Science Signaling*, 5(245):7.
- Buzsáki, G. (2006). Rhythms of the Brain. Oxford. Zahlreiche Publikationen und Vortragsvideos bis 2022: <https://buzsakilab.com>
- ECDC. (2018). Annual Epidemiological Report. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_pertussis.pdf
- Estes, M.L. et al. (2017). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*, 353(6301):772–7.
- Faa, G. et al. (2016). Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res.*, 108(3): 207–223.
- Faa, G., Marcialis, M. A., Ravarino, A., Piras, M., Pintas, M. C., & Fanos, V. (2014). Fetal programming of the human brain: is there a link with insurgence of neurodegenerative disorders in adulthood? *Current medicinal chemistry*, 21(33), 3854–3876. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140601163658>
- Fanni, D. et al. (2014). Aluminum exposure and toxicity in neonates: *World J Pediatr*, 10 (2)101–7.
- Fell, D.B. et al. (2022). Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*, 327(15):1478–1487.
- Furuta, M., Sin, J., Ng, E. S. W., & Wang, K. (2017). Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*, 17(1), 390. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1559-2>
- Jäger, H. (2021). Ökosystem Zelle: Die Bedeutung der Toleranz der Mitochondrien für Gesundheit und Lebenslänge. *Internistische Praxis*, 63(3):373–380.
- Kharbanda, E.O. et al. (2016). Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007–2013. *Vaccine*, 34(7):968–73.
- Kwon, E.J. et al. (2017). What is fetal programming? A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*, 60(6): 506–519.
- Maertens, K. et al. (2022). Impact of vaccination during pregnancy on infants' immune responses to vaccinations – definitions and statistical approaches. *Vaccine*, epub before print.
- Merz, W.M. (2022). Pregnancy and Autoimmune Disease. *Dtsch Arztebl*, 119(9):145–156.
- Morgan, J.L. et al. (2015). Pregnancy Outcomes After Antepartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6):1433–1438.
- Moro, P.L. et al. (2016). Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy. *Vaccine*, 34(20):2349–2353.
- Moyer, M.W. (2019). Vaccines Reimagined: A controversial theory holds that one immunization, given properly, can protect against many diseases besides its target. *Scientific American*. 54–61.
- Murthy et al. (2018). Efficacy and safety of pertussis vaccination in pregnancy to prevent whooping cough in early infancy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. Art. No.: CD013008.Cochrane.
- Nguyen, H.S. et al. (2022). The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(1): 52–67.
- Perrett, K. et al. (2019). Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis immunization during pregnancy. *Vaccine*, 38(8):2105–2114.
- Rasmussen, J. M., Thompson, P. M., Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2022). Fetal programming of human energy homeostasis brain networks: Issues and considerations. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(3), e13392. <https://doi.org/10.1111/obr.13392>
- Röbl-Mathieu, M. et al. (2021). Vaccination in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*, 118(15): 262–268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8287076/>
- Saint-Gerons, D.M. (2021). Adverse events associated with the usage of recommended vaccines during pregnancy: An overview of systematic reviews. *Vaccine*, 39(2): B12–B26.
- Schielke, A., Takla, A., von Kries, R., Wichmann, O., & Hellenbrand, W. (2018). Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013–2015. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(2), 119–125. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001698>.
- Sukumar L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Jackson L, Klein NP, Naleway AL, McClure DL, Hechter RC, Kawai AT, Glanz JM, Weintraub ES. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3):e20173310. doi: 10.1542/peds.2017-3310