

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Universität des Saarlandes

Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

**Vergleich postpartaler Antikörperlevel im  
Nabelschnurblut bei Pertussis-Impfung in der  
Schwangerschaft**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von:

Svea Mehlfeldt

Geboren am 03.02.2000 in Hamburg

Tag der Promotion: 08.12.2025

Dekan: Prof. Dr. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Solomayer  
Prof. M. Zemlin

<b>1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>Abstract.....</b>	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>16</b>
6.1	Bordetella Pertussis .....	16
6.1.1	Erreger Bordetella Pertussis .....	16
6.1.2	Epidemiologie des Bordetella Pertussis Bakteriums .....	16
6.1.3	Immunpathogenese von Pertussis.....	17
6.1.4	Symptome, Stadien und Verlauf der Keuchhusten-Erkrankung.....	22
6.1.5	Infektion mit Bordetella Pertussis im Kindesalter.....	23
6.1.6	Infektion mit Bordetella Pertussis im Erwachsenenalter.....	25
6.1.7	Impfung gegen Bordetella Pertussis .....	26
6.1.8	Bestimmung des Impferfolges .....	29
6.2	Impfung in der Schwangerschaft.....	30
6.2.1	Leitlinienempfehlungen zum idealen Impfzeitpunkt.....	36
6.2.2	Pertussisimpfung in der Schwangerschaft .....	36
6.2.3	Risiken durch eine Pertussis-Impfung während der Schwangerschaft.....	38
6.2.4	Auswirkungen der Impfung auf die Schwangerschaft.....	39
6.3	Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft.....	41
6.4	Antenatale Kortikosteroidtherapie bei hohem Risiko einer Frühgeburt ...	42
6.4.1	Definition und Ätiologie der Frühgeburtlichkeit.....	42
6.4.2	Indikation und Nutzen der antenatalen Kortisontherapie .....	44
6.4.3	Dosierung der Wirkstoffe .....	44
6.4.4	Risiken und Nebenwirkungen.....	45
6.5	Fragestellung der Arbeit.....	45
<b>7.</b>	<b>Patientenkollektiv, Material und Methodik .....</b>	<b>47</b>
7.1	Patientenkollektiv.....	47
7.2	Studiendesign und Methodik.....	49
7.3	Probensammlung.....	50

7.4	Klinisch-chemische Analyse .....	50
7.4.1	Chemilumineszenz-Immunoassay .....	51
7.4.2	Das LIAISON® Diagnostiksystem .....	54
7.4.3	Durchführung der Probenanalyse am LIAISON®XL-Gerät.....	58
7.5	Fallzahlsschätzung.....	60
7.6	Statistische Analysen.....	60
<b>8.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>61</b>
8.1	Baseline Charakteristika.....	61
8.2	Gestationsalter und Zeitpunkt der Impfung .....	63
8.2.1	Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit.....	63
8.2.2	Verteilung der Impfungen bezogen auf die Schwangerschaftswochen und den Zeitpunkt der Geburt .....	65
8.3	Grund, Dauer und Wahl der Antibiotikatherapie .....	68
8.4	Einfluss der Antibiotika auf die Antikörperwerte der Mutter und Nabelschnur .....	70
8.4.1	Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten des Kindes und der Antibiotikatherapie .....	70
8.4.2	Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten der Mutter und der Antibiotikatherapie .....	71
8.4.3	Bedeutung der längsten Einnahmedauer der Antibiotikatherapie .....	71
8.5	Einfluss einer Kortisontherapie auf die gemessenen Antikörperwerte ....	73
8.5.1	Klinische und therapeutische Charakterisierung der Subgruppe mit antenataler Kortikosteroidtherapie.....	73
8.5.2	Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf die Antikörperwerte im mütterlichen Blut .	73
8.5.3	Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf die Antikörperlevel im Nabelschnurblut ....	74
8.5.4	Einfluss einer Doppeltherapie mit Antibiotika und Kortison auf die Antikörperwerte des Kindes im Nabelschnurblut.....	75
8.6	Zusammenhang zwischen mütterlichem und kindlichem Antikörpertiter	76
8.7	Bedeutung der Einfluss- und Störfaktoren auf die Antikörperwerte.....	78
8.7.1	Einflussfaktoren auf die Antikörperwerte der Mutter .....	78
8.7.2	Einflussfaktoren auf die Antikörperwerte der Nabelschnur .....	80
<b>9.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>83</b>

9.1	Stärken der Studie .....	83
9.2	Bewertung der gemessenen Antikörpertiter mittels Chemilumineszenz-Immunoassay .....	84
9.2.1	Chemilumineszenz-Immunoassay als Analysemethode.....	84
9.2.2	Einfluss der Schwangerschaftshormone auf die Antikörperreaktion .....	84
9.2.3	Impfversagen als Einfluss auf die Antikörperwerte .....	85
9.2.4	Zeitdauer zwischen Impfung und Geburt im CLIA-Verfahren .....	86
9.2.5	Antikörperwerte der Zwillingsschwangerschaften .....	86
9.3	Vergleich der Auswirkungen der Antibiotikatherapie .....	87
9.3.1	Vergleich der durchschnittlichen Gestationswoche.....	87
9.4	Vergleich der Auswirkungen einer Kortikosteroidtherapie .....	88
9.4.1	Allgemeine Risiken .....	88
9.4.2	Indikation und Zeitpunkt der Kortisontherapie .....	88
9.4.3	Doppeltherapie mit Antibiotika und Kortison .....	89
9.5	Stellenwert des Impfzeitpunktes .....	90
9.5.1	Durchführung der Impfung.....	90
9.5.2	Schwangerschaftswoche der Impfung .....	90
9.5.3	Dauer zwischen Impfung und Geburt.....	91
9.6	Bewertung des Nestschutzes der Neugeborenen.....	92
9.6.1	Einfluss des plazentaren Antikörpertransports .....	93
9.6.2	Geburtsmodus als Einflussfaktor .....	94
9.6.3	Bewertung der Sinnhaftigkeit der Impfung für den Nestschutz in Zusammenschau der Ergebnisse .....	95
9.7	Einschätzung der Frühgeburten.....	96
9.8	Diskussion verschiedener Einflussfaktoren auf unsere durchgeföhrten Messungen .....	97
9.8.1	Allgemeine Bewertung aller beurteilten Einflussfaktoren .....	97
9.8.2	Einschätzung der Vorerkrankungen der Mutter .....	97
9.8.3	Alter der Mutter .....	98
9.8.4	Maternales Gewicht .....	98
9.9	Limitationen der Studie .....	99
9.10	Ausblick .....	100

<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>115</b>
<b>12. Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>

# 1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jährliche Inzidenz der Pertussisfälle in Deutschland im Zeitraum 20014 bis 2025 .....	17
Abbildung 2: Anti-immun Strategie von Bordetella Pertussis bei Infektion .....	18
Abbildung 3: Anteil der Hospitalisierung bei Pertussis-Erkrankten in den ersten 48 Lebensmonaten .....	25
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der IgG-PT-Level bei Säuglingen .....	30
Abbildung 5: Mütterliche Antikörperübertragung während der Schwangerschaft und Stillzeit .....	31
Abbildung 6: Deutschlandweite Inanspruchnahme von Influenza- und Pertussisimpfung im Zeitraum 2008 bis 2023 bei Schwangeren .....	37
Abbildung 7: Korrelation der IgG-PT Level aus dem mütterlichen Blut und dem Nabelschnurblut ....	40
Abbildung 8: Häufigkeit von Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche in Europa .....	42
Abbildung 9: Pathophysiologische Faktoren und Risiken einer Frühgeburt .....	43
Abbildung 10: Ablaufs eines 2-Schritt-Assays .....	53
Abbildung 11: Ergebnisse der Kalibration.....	59
Abbildung 12: Zusammenhang der Nabelschnur-Antikörper und der Schwangerschaftswoche der Geburt .....	64
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Antikörpern des Nabelschnurblutes und einer Frühgeburtlichkeit.....	64
Abbildung 14: Verteilung der Impfungen auf die Schwangerschaftswochen.....	65
Abbildung 15: Anzahl der Tage zwischen Tdap-Impfung und Geburt.....	66
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der Zeitspanne von Impfung bis Geburt und der Antikörperfokonzentration im Nabelschnurserum.....	67
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen den Nabelschnur-Antikörpern und der Schwangerschaftswoche der Tdap-Impfung.....	68
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen den Antikörpern des Nabelschnurserums und einer Antibiotikatherapie .....	70
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten der Mutter und einer Antibiotikatherapie .....	71
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der längsten Einnahmedauer der Antibiotika und den Antikörpern im Nabelschnurserum.....	72
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der längsten kontinuierlichen Antibiotikatherapie und den Antikörperwerten im maternalen Serum .....	72
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen einer Kortisontherapie während der Schwangerschaft und den gemessenen Antikörperwerten der Mutter.....	74
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen einer Kortisontherapie während der Schwangerschaft und den gemessenen Antikörperwert im Nabelschnurblut.....	75
Abbildung 24: Einfluss von gleichzeitiger Antibiotika- und Kortisontherapie auf die Antikörpertiter	76

Abbildung 25: Zusammenhang der Antikörperwerte im Nabelschnurblut und im Serum der Mutter ..	77
Abbildung 26: Prozentualer plazentarer Transport der Antikörper .....	77
Abbildung 27: Untersuchte nicht signifikante Einflussfaktoren auf die maternalen Antikörperspiegel	79
Abbildung 28: Zusammenhang des maternalen Alters und der Antikörper im mütterlichen Serum.....	80
Abbildung 29: Zusammenhang der Nabelschnur-Antikörper und des Gewichts der Mutter .....	81
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index der Mutter und den Antikörperwerten des Nabelschnurblutes .....	81
Abbildung 31: Zusammenhang des maternalen Alters und der Antikörper im Nabelschnurserum .....	82
Abbildung 32: Veränderung der Immunreaktionen und der Sexualhormone im Verlauf der Schwangerschaft.....	85
Abbildung 33: Krankenhausentbindungen 2023.....	95

## 2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Virulenzfaktoren des Bordetella Pertussis Bakteriums .....	21
Tabelle 2: Stadien von Keuchhusten.....	23
Tabelle 3: Impfkalender 2025 der STIKO für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene .....	27
Tabelle 4: Zugelassene Pertussis-haltige Impfstoffe in Deutschland .....	28
Tabelle 5: Impfungen und Empfehlungen vor, während und nach der Schwangerschaft.....	35
Tabelle 6: Schrittfolge des indirekten Chemilumineszenz-Immunoassays.....	52
Tabelle 7: Ergebnisse der Kreuzreaktivitätsstudie .....	55
Tabelle 8: Wiederholpräzision .....	56
Tabelle 9: Vergleichspräzision.....	57
Tabelle 10: Prävalenzdaten zur Definition der diagnostischen Spezifität und Sensitivität.....	58
Tabelle 11: Baseline Charakteristika.....	62
Tabelle 12: Verteilung der Gestationsalter.....	63
Tabelle 13: Daten der Frühgeburten.....	63
Tabelle 14: Verwendete Antibiotika mit ihre längste Verabreichungsdauer und der Häufigkeit ihrer Verwendung.....	69
Tabelle 15: Gründe der Antibiotikatherapien.....	69

### 3. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
ABT	Antibiotikatherapie
ACT	Adenylatzyklase Toxin
ACWY	Meningokokken-Serogruppen A, C, W und Y
Ak	Antikörper
ALP	Alkalische Phosphatase
AM	Alveolarmakrophagen
AMP	Antimikrobielle Peptide
ANS	Antenatale Kortikosteroidtherapie
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-FHA-Ak	Antikörpern gegen filamentöses Hämagglutinin
APC	Antigenpräsentierende Zelle
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
B.p	Bordetella pertussis
Bps	Bordetella-Polysaccharide
BrkA	Bordetella resistance to kill A
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bvg	Bordetella virulence gene
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CV	Variationskoeffizient
DC	Dendritische Zelle
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EIA	Enzymimmunoassay
ELFA	Enzyme-linked fluorescence Assays
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
Fc $\alpha$ RI	Neonataler Fc-Rezeptor zur Bindung von IgA
Fc $\gamma$ R	Neonataler Fc-Rezeptor zur Bindung von IgG
Fc $\mu$ R	Neonataler Fc-Rezeptor zur Bindung von IgM
Fe	Eisen

FHA	Filamentöses Hämagglutinin
FIM	Fimbrien Agglutinogen
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HAMA	Humane Anti-Maus-Antikörper
hCMV	Humanes Cytomegalievirus
HRP	Meerrettichperoxidase (engl. horseradish peroxidase)
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IgG-PT	Immunglobulin G gegen das Pertussis-Toxin
IgG-FHA	Immunglobulin G gegen das filamentöses Hämagglutinin
IgG-PRN	Immunglobulin G gegen Pertactin
IgM	Immunglobulin M
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
IL	Interleukin
IPV	Inaktiviertes Poliovirus
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	Internationale Units
IU/ml	Internationale Units pro Milliliter
IVH	Intraventrikulären Hirnblutung
KC	Keratocyte-derived chemokine
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LN	Logarithmus naturalis
LIX	Lipopolysaccharide-induced CXC chemokine
LOS	Lipoooligosaccharide
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MIP-2	Makrophagen-Entzündungsprotein 2
ml	Milliliter
MMR	Impfung gegen Mumps, Masern und Röteln
MMRV	Impfung gegen Mumps, Masern, Röteln und Varizellen
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
N	Stichprobengröße, Fallzahl
NK	Natürliche Killerzellen

nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PMN	Polymorphonukleäre Leukozyten
PMT	Photomultiplier
PRN	Pertactin
PT	Pertussis-Toxin
RDS	Surfactantmangelsyndrom (engl. respiratory Distress Syndrome)
RKI	Robert Koch-Institut
RLU	Relative Lichteinheit (engl. Relative lightunits)
RNS	Reaktive Stickstoffspezies (engl. reactive nitrogen species)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species)
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratorisches Syncytial-Virus
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIgA	Sekretorisches Immunglobulin A
SIgM	Sekretorisches Immunglobulin M
SO	Stickstoffmonoxid
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Sulfat
SP	Sanofi Pasteur
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
TCT	Tracheales Toxin
Tdap	Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis (azellulär)
Tdap-IPV	Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis (azellulär) und Poliomyelitis
Th	CD-4-T-Helfer-Zelle
Tr	T-Zelle
U	Unit
U/ml	Units pro Milliliter
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
Vag8	Virulence-associated Gen 8
vgl.	Vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

## Vorbemerkung:

Im Folgenden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet und meist die weibliche Form verwendet, da die Studie ausschließlich Proband\*innen beinhaltet, die sich persönlich dem weiblichen Geschlecht zuordnen. Alle männlichen Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter. Diese sprachliche Wahl reflektiert die spezifische Zusammensetzung der Studienkohorte und dient der Präzision in der wissenschaftlichen Darstellung. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Formulierung keine Diskriminierung oder Ausgrenzung anderer Geschlechtsidentitäten impliziert.

## 4. Zusammenfassung

Bordetella pertussis ist ein hochinfektiöses, gramnegatives Bakterium, das die Infektionskrankheit Keuchhusten verursacht. Trotz umfassender Impfprogrammen treten in Deutschland jährlich viele Keuchhustenfälle auf. Besonders gefährdet sind dabei Säuglinge durch schwere und komplikationsreiche Verläufe. Seit 2020 empfiehlt die Ständige Impfkommission die Impfung aller Schwangeren im dritten Trimenon. Der dadurch entstehende Nestschutz wird durch transplazentare Übertragung von Immunglobulin G ab der 17. Schwangerschaftswoche aufgebaut. Eine Antibiotikatherapie und eine antenatale Kortikosteroidtherapie können die Impfreaktion abschwächen. Ziel der Studie ist es, den Einfluss dieser Therapien auf die Wirksamkeit der Pertussis-Impfung und den Nestschutz zu untersuchen und potenzielle Korrelationen zwischen maternalen und kindlichen Antikörperniveau sowie weiteren Einflussfaktoren zu identifizieren.

Insgesamt wurden im Rahmen einer prospektiven monozentrischen Querschnittsstudie die Antikörpervale im Blut von 50 Schwangeren und 55 Kindern nach Tdap-Auffrischimpfung während der Schwangerschaft untersucht. Postpartal wurden venöse Blutproben aus der Nabelschnur und einer Armvene der Mutter gewonnen. Die Proben wurden mittels Chemilumineszenz-Immunoassay auf Immunglobulin G Titer gegen den Virulenzfaktor Pertussis Toxin analysiert. Im Rahmen unserer Analyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen maternalen und kindlichen Antikörpervale ( $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ) mit einem prozentuale plazentare Antikörpertransfer von 48,5% bis 404,2% festgestellt. Bei mütterlichen Antikörperspiegeln von über 100 IU/ml wurden die höchsten Antikörperwerte im Nabelschnurblut gemessen. Die Proben mit einer antenatalen Kortikosteroidtherapie zeigten einen signifikant höheren Mittelwert der maternalen Antikörper ( $p = 0,028$ ) von 61,12 IU/ml und der kindlichen ( $p = 9,974 \times 10^{-16}$ ) von 73,97 IU/ml, während ohne diese Therapie ein niedrigerer Mittelwert von 34,79 IU/ml und 49,82 IU/ml gemessen wurde. Ebenso war die Antibiotikatherapie mit erhöhten maternalen (55,79 IU/ml gegenüber 34,97 IU/ml;  $p = 0,027$ ) und kindlichen (73,97 IU/ml gegenüber 49,82 IU/ml;  $p = 9,974 \times 10^{-16}$ ) Antikörperspiegeln assoziiert. Eine hohe Rate an Doppeltherapien mit Antibiotika und Kortison erschwerte die eindeutige Zuordnung des Einflusses. Die Impfung erfolgte im Mittel in der 30. Schwangerschaftswoche, wobei ein Abstand von 45 bis 90 Tagen zwischen Impfung und Entbindung signifikant zu den höchsten kindlichen Antikörperspiegeln führte ( $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ). Zusätzlich beeinflussten auch das maternale Alter signifikant die Antikörpervale von Mutter ( $p = 0,002$ ) und Kind ( $p = 7,76 \times 10^{-16}$ ), sowie maternales Übergewicht ( $p = 0,032$ ) die des Kindes.

Zusammenfassend konnten wir einen signifikanten Einfluss von Antibiotikatherapie, antenataler Steroidtherapie, Impfzeitpunkt und Abstand zwischen Impfung und Geburt auf die Antikörperspiegel nachweisen. Zudem wirken sich maternales Alter und Übergewicht negativ auf die Antikörperwerte im Nabelschnurblut aus. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass diese Faktoren während der Schwangerschaft bedacht und individuell optimiert werden sollen, um den bestmöglichen Nestschutz zu gewährleisten.

## 5. Abstract

### **Comparison of postpartum antibody levels in umbilical cord blood following pertussis vaccination during pregnancy**

Bordetella pertussis is a highly infectious, Gram-negative bacterium that causes whooping cough. Despite extensive vaccination programs, many cases of whooping cough occur in Germany every year. Infants are particularly at risk due to severe and complicated disease courses. Since 2020, the Standing Committee on Vaccination has recommended that all pregnant women be vaccinated during the third trimester to protect their newborns. Maternal passive immunity is established through transplacental transfer of immunoglobulin G from the 17th week of pregnancy onwards. However, antibiotic treatments and antenatal corticosteroid therapies may impair the immune response to vaccination. The aim of this study was to explore how these therapies affect the effectiveness of pertussis vaccination and the resulting passive immunity. We also sought to identify potential correlations between maternal and infant antibody levels, as well as other influencing factors.

In a prospective, single-center, cross-sectional study, we measured antibody levels in the blood of 50 women and 55 infants following Tdap booster vaccination during pregnancy. Postpartum, venous blood samples were taken from the umbilical cord and the mother. The samples were analyzed and antibody titers against the pertussis toxin were quantified using a chemiluminescence immunoassay. Our analysis revealed a significant correlation between maternal and infant antibody levels ( $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ) with a placental antibody transfer of 48.5% to 404.2%. The highest antibody concentrations in the umbilical cord blood were measured when maternal antibody levels exceeded 100 IU/ml. The samples with antenatal corticosteroid therapy showed a significantly higher mean level of maternal (61.12 IU/ml versus 34.79 IU/ml;  $p = 0.028$ ) and fetal antibodies (73.97 IU/ml versus 49.82 IU/ml;  $p = 9.974 \times 10^{-16}$ ) than without this therapy. Similarly, antibiotic therapy was also associated with elevated maternal (55.79 IU/ml versus 34.97 IU/ml;  $p = 0.027$ ) and fetal (73.97 IU/ml versus 49.82 IU/ml;  $p = 9.974 \times 10^{-16}$ ) antibody levels. Due to the high proportion of cases involving combined antibiotic and corticosteroid treatment, it was challenging to clearly isolate the effects of each therapy. On average, the vaccination was given in the 30th week of pregnancy. An interval of 45 to 90 days between vaccination and delivery was linked to significantly higher infant antibody levels ( $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ). Additionally, maternal age had a significant impact on antibody levels in both mothers ( $p = 0.002$ ) and newborns ( $p = 7.76 \times 10^{-16}$ ), while maternal obesity affected only the antibodies of the umbilical cord blood ( $p = 0.032$ ).

In summary, our findings highlight that antibiotic therapy, antenatal corticosteroid treatment, timing of vaccination, and the interval between vaccination and birth all significantly influence antibody levels. Moreover, maternal age and obesity appear to negatively affect the transfer of antibodies to the infant. These results suggest that such factors should be carefully considered and managed during pregnancy to maximize neonatal protection against pertussis.

## 6. Einleitung

### 6.1 Bordetella Pertussis

#### 6.1.1 Erreger Bordetella Pertussis

Bordetella pertussis (B.p) ist ein gramnegatives, aerobes, kokkoides, unbewegliches und bekapseltes Stäbchenbakterium, das die Infektionskrankheit Keuchhusten (Pertussis) verursacht (MOHAMED et al., 2023).

Es produziert zahlreiche Virulenzfaktoren wie zum Beispiel das Pertussistoxin (PT), das filamentöse Hämagglutinin (FHA), das Pertactin (PRN), die Fimbrien Agglutinogene (FIM) 2 und 3 und seine Kapsel. Diese Virulenzfaktoren sind wichtige Aspekte der Pathogenität von B.p. Die Vielzahl an Virulenzfaktoren ist einer der Gründe, weshalb die Ansteckungsrate bei B.p so hoch ist (**siehe 6.1.2**) (BELCHER et al., 2021). Eine Übersicht der wichtigsten Virulenzfaktoren ist unter **6.1.3 in Tabelle 1** zu finden.

Ist eine Person infiziert, vermitteln die Virulenzfaktoren die verschiedenen Stadien der Krankheitspathologie, von der Anheftung und lokalen Gewebeschädigung bis zur Umgehung der angeborenen und adaptiven Immunreaktionen des Wirts (MOHAMED et al., 2023).

Neben B.p gibt es die Erreger Bordetella parapertussis und Bordetella holmesii, die zu keuchhustenähnlichen Erkrankungen führen. Die Krankheitsverläufe sind jedoch in der Regel kürzer und symptomärmer (SCHÖNFELD et al., 2024). Phylogenetische Analysen deuten darauf hin, dass alle der genannten Bakterien von dem Bakterium Bordetella bronchiseptica abstammen (MELVIN et al., 2014). In dieser Arbeit wird nur auf den Erreger B.p eingegangen, da dieser klinisch am relevantesten ist.

#### 6.1.2 Epidemiologie des Bordetella Pertussis Bakteriums

Obwohl in Deutschland sowohl Kinder als auch Erwachsene gegen B.p geimpft werden, kommt es jährlich immer noch zu einer hohen Zahl von Infektionen. Pertussis ist eine hochgradig ansteckende Erkrankung, bei der sich bis zu 90% der Kontakte in einem Haushalt und 50% bis 80% der Kontaktpersonen in Schulen nach einer Exposition infizieren. (DECKER, EDWARDS, 2021). Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) infizieren sich in Deutschland durchschnittlich 10 bis 40 von 100.000 Personen pro Jahr, wobei diese Zahl zunehmend ist (SCHÖNFELD et al., 2024; STIKO, 2020). 2024 wurden 25.272 Keuchhustenfälle gemeldet (NALI, IMPFEN, 2025). Das ist seit Einführung der Meldepflicht 2013 die höchste Fallzahl. Dies ist in **Abbildung 1** dargestellt. Die durchschnittliche wöchentliche Inzidenz lag 2024 bei 0,6 Fällen pro 100.000 Einwohner und Woche (SCHÖNFELD et al., 2024). Damit ist Keuchhusten eine der häufigsten meldepflichtigen Krankheiten Deutschlands. Weltweit erkranken jährlich ungefähr 24 Millionen Menschen an Pertussis, wodurch mehr als 160.000

Kinder im Alter von null bis fünf Jahren jährlich versterben (BELCHER et al., 2021; MOHAMED et al., 2023).

Gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG sind der Krankheitsverdacht, die Infektion und der Tod an Pertussis dem Gesundheitsamt zu melden. Nach § 7 Abs. 1 IfSG sind sowohl der indirekte als auch der direkte Nachweis einer akuten Infektion mit B.p und Bordetella parapertussis namentlich meldepflichtig. Die Meldungen müssen spätestens 24 Stunden nach Kenntniserlangung dem Gesundheitsamt vorliegen (RKI, KOCH-INSTITUT, 2024).

Die Inzidenz ist in den Herbst- und Wintermonaten am höchsten (CROWCROFT, PEBODY, 2006). Im Allgemeinen schwankt die Inzidenz zyklisch mit einem Infektionsmaximum etwa alle zwei bis fünf Jahre (YEUNG et al., 2017). Diese Schwankungen sind auf den Verlust der Immunität gegen B.p nach einiger Zeit zurückzuführen (DECKER, EDWARDS, 2021). Für B.p stellt der Mensch das einzige Reservoir dar, so dass theoretisch eine Eradikation möglich wäre (BELCHER et al., 2021; MELVIN et al., 2014).

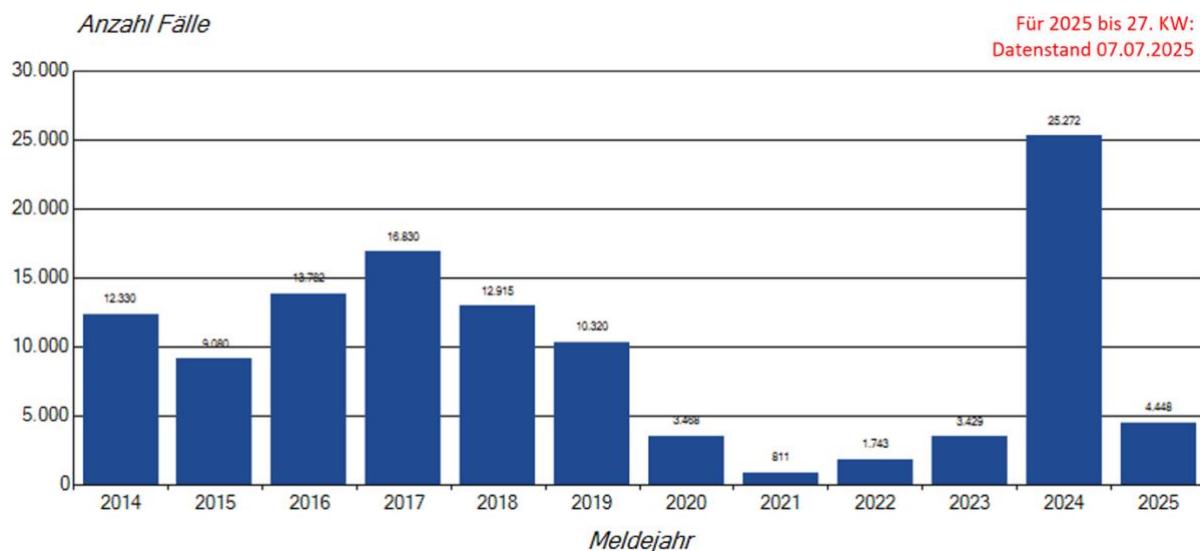


Abbildung 1: Jährliche Inzidenz der Pertussisfälle in Deutschland im Zeitraum 20014 bis 2025

Die hier angegebenen Fälle sind alle, die in der angegebenen Zeitspanne an das Robert Koch-Institut übermittelten wurden. Die Abbildung ist den Informationen der nationalen Lenkungsgruppe Impfen entnommen. (NALI, IMPFEN, 2025) Stand 07.07.2025

### 6.1.3 Immunpathogenese von Pertussis

**Abbildung 2** zeigt, wie B.p sich bei einer Infektion im Respirationstrakt verhält, und wie die Anti-Immunstrategie des Bakteriums das Immunsystem des Infizierten umgeht und so die Bedingungen für die Besiedlung und Vermehrung des Bakteriums optimiert. In **Tabelle 1** sind die für diese Arbeit wichtigsten Virulenzfaktoren des B.p Bakteriums aufgeführt und in ihrer Funktionsweise kurz beschrieben.

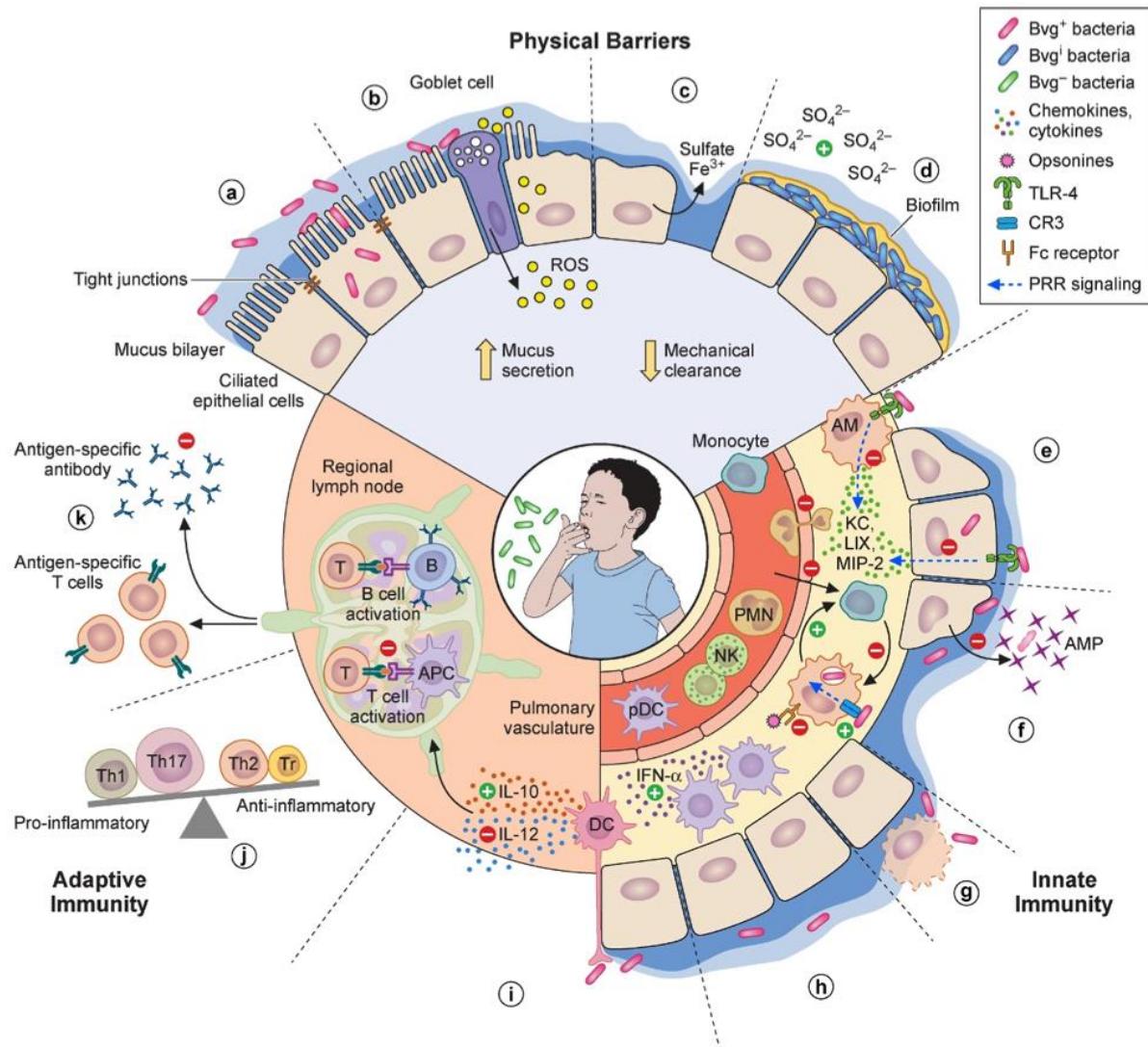


Abbildung 2: Anti-immun Strategie von Bordetella Pertussis bei Infektion

- (a) B.p heftet sich mit Hilfe mehrerer Virulenzfaktoren, die durch das Bordetella virulence gene (Bvg) A und S Zweikomponentensystem (Bvg+-Bakterien) reguliert werden, an das Flimmerepithel des Respirationstraktes an und vermehrt sich dort.
- (b) Das Adenylylatzyklase Toxin (ACT) stört die Epithelbarriere und ermöglicht den Bakterien das Eindringen in die Epithelzellen. Das Tracheale Toxin (TCT) wird von den Epithelzellen aufgenommen und induziert zusammen mit Lipooligosacchariden (LOS) die Expression von reaktiven Stickstoffspesien (RNS) und die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), wodurch die Epithelzellen und ihre Zilien geschädigt werden.
- (c) Sobald die Epithelbarriere durchbrochen ist, werden Eisen (Fe) und Sulfat (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) an die Oberfläche der Epithelzellen transportiert.
- (d) Durch Bordetella-Polysaccharide (Bps) werden Biofilme gebildet, die eine langfristige Besiedlung des Respirationstraktes mit Bakterien ermöglichen. Durch die Hochregulation des Pendrin-Anionenaustauschers in den Epithelzellen wird die Schleimproduktion angeregt. Zusammen mit der Schädigung der Zilien erschwert dies den Abtransport von Bakterien und Schleim.
- (e) PT verhindert indirekt die Chemotaxis von Neutrophilen, indem es die Produktion der neutrophile-anziehenden Chemokine Keratocyte-derived chemokine (KC), Lipopolysaccharide-induced CXC chemokine (LIX) und Makrophagen-Entzündungsprotein (MIP) -2 durch Alveolarmakrophagen (AM) hemmt.

(f) Bps und Autotransporterproteine hemmen die komplementvermittelte Abtötung. PT hemmt die antimikrobielle Aktivität von AM und reduziert die Aktivität von Monozyten. ACT, PT, FHA und PRN vermindern die antimikrobielle Aktivität der Phagozyten, wodurch weniger antimikrobielle Peptide (AMP) freigesetzt werden und der oxidative Stress abnimmt.

(g) ACT führt zur Apoptose von Phagozyten und zur Umprogrammierung von infiltrierenden Monozyten und AM in weniger bakterizide und kurzlebigere monozyten-ähnliche Zelltypen.

(h) Mehrere Virulenzfaktoren tragen zur Akkumulation von Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) -exprimierenden dendritischen Zelle (DC) in der Lunge bei, was zu einer frühen Unterdrückung der T-Helfer-Zelle (Th) 17-Zelldifferenzierung führt.

(i) Intraepitheliale DC werden reprogrammiert, um die Produktion von Interleukin (IL) -10 hoch- und die IL-12 herunterzuregulieren.

(j) Die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (Tr), Th2- und Th17-Zellen gegenüber Th1-Zellen wird durch B.p gefördert.

(k) FHA, PT und LOS beeinflussen die Th17-Antworten und die Antikörper (Ak) -Reaktion im Serum.

ACT, Adenylatzyklase Toxin; Ak, Antikörper; AM, Alveolarmakrophagen; AMP, antimikrobielle Peptide; APC, antigenpräsentierende Zelle; B.p, Bordetella pertussis; Bps, Bordetella-Polysaccharide; Bvg, Bordetella virulence gene; DC, dendritische Zelle; Fe, Eisen; FHA, filamentöses Hämaggglutinin; IFN- $\alpha$ , Interferon-alpha; IL, Interleukin; KC, Keratocyte-derived chemokine; LIX, Lipopolysaccharide-induced CXC chemokine; LOS, Lipooligosaccharide; MIP, Makrophagen-Entzündungsprotein; NK, Natürliche Killerzellen; NO, Stickstoffmonoxid; PMN Polymorphonukleäre Leukozyten; PRN, Pertactin; PT, Pertussis-Toxin; RNS, reaktive Stickstoffspezies; SO, Stickstoffmonoxid; SO $4^{2-}$ , Sulfat; TCT, Tracheales Toxin; Th, T-Helfer-Zelle; Tr, T-Zelle

Abbildung entnommen aus Belcher et al. Virulence 2021 (BELCHER et al., 2021)

Bei einer Infektion mit dem Bakterium heftet sich B.p mit Hilfe mehrerer Virulenzfaktoren, die durch das Bordetella virulence gene (Bvg) A und S Zweikomponentensystem (Bvg positive-Bakterien) reguliert werden, an das Flimmerepithel des Respirationstraktes an und vermehrt sich dort (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; BELCHER et al., 2021). Das Adenylatzyklase Toxin (ACT) stört die Epithelbarriere und ermöglicht den Bakterien das Eindringen in die Epithelzellen (CARBONETTI, 2010). Das tracheale Toxin (TCT) wird von den Epithelzellen aufgenommen und induziert zusammen mit Lipooligosaccharide (LOS) die Expression reaktiver Stickstoffspezies (RNS) und die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), wodurch die Epithelzellen und ihre Zilien geschädigt werden (BELCHER et al., 2021; MOHAMED et al., 2023). Die Mukosa wird geschädigt, während die Toxine des Bakteriums das lokale Immunsystem schwächen und zusätzliche Gewebeschäden hervorrufen (BELCHER et al., 2021; RKI, KOCH-INSTITUT, 2024).

Sobald die Epithelbarriere durchbrochen ist, gelangen Eisen (Fe) und Sulfate (SO $4^{2-}$ ) an die Oberfläche der Epithelzellen. Mit Hilfe von Bordetella-Polysacchariden (Bps) können nun Biofilme gebildet werden. Diese ermöglichen eine langfristige Besiedlung des Respirationstraktes mit Bakterien. Durch die Hochregulation des Pendrin-Anionenaustauschers in den Epithelzellen wird die Schleimproduktion angeregt. Zusammen mit der Schädigung der Zilien erschwert dies den Abtransport von Bakterien und Schleim, was zum anhaltenden Husten der Erkrankten führt (MOHAMED et al., 2023).

Darüber hinaus versucht das Bakterium das angeborene und adaptive Immunsystem durch seine Virulenzfaktoren zu umgehen (BELCHER et al., 2021). Insbesondere CD4-T-Helferzellen (Th) (vor allem Th1 und Th17) sind entscheidend für die Rekrutierung von Makrophagen und neutrophilen

Granulozyten zur Beseitigung von Bakterien (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). PT verhindert indirekt die Chemotaxis von Neutrophilen, indem es die Produktion der neutrophile-anziehenden Chemokine Keratocyte-derived chemokine (KC), Lipopolysaccharide-induced CXC chemokine (LIX) und Makrophagen-Entzündungsprotein 2 (MIP-2) durch Alveolarmakrophagen (AM) hemmt (BELCHER et al., 2021).

Obwohl Antikörper (Ak) gegen verschiedene *Bordetella*-Antigene gebildet werden, ist ihre Wirksamkeit bei der Elimination der Bakterien noch unklar. Die Frage, wie sich die Bakterien und das Immunsystem des Infizierten oder des Geimpften bei einer Reinfektion verhalten, ist noch zu klären (CROWCROFT, PEBODY, 2006; MOHAMED et al., 2023; PAISLEY et al., 2012).

Um der Immunantwort des Körpers zu entgehen, hemmen Bps und Autotransporterproteine wie beispielsweise das „*Bordetella* resistance to kill A“ Protein (BrkA) und das Virulence-associated Gen 8 (Vag8) die komplementvermittelte Abtötung der Bakterien. PT hemmt die antimikrobielle Aktivität von AM und schwächt die Aktivität von Monozyten ab. ACT, PT, FHA und PRN vermindern die antimikrobielle Aktivität von Phagozyten, was dazu führt, dass weniger antimikrobiellen Peptiden (AMP) freigesetzt werden und der oxidative Stress verringert wird. Außerdem fördert ACT die Apoptose von Phagozyten und verändert die infiltrierenden Monozyten und AM in weniger bakterizide und kurzlebige monozyten-ähnliche Zelltypen (BELCHER et al., 2021; MOHAMED et al., 2023).

PT und TCT spielen eine Rolle bei der Hemmung der Rekrutierung von Immunzellen. Mehrere Virulenzfaktoren tragen zur Akkumulation von Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) -exprimierenden dendritischen Zellen (DC) in der Lunge bei, was zu einer frühen Unterdrückung der Th17-Zelldifferenzierung führt. Intraepitheliale DC (und andere myeloische Zellen) werden reprogrammiert, um die Produktion von Interleukin (IL) -10 hoch- und die von IL-12 herunterzuregulieren, um die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (Tr), Th2- und Th17-Zellen gegenüber Th1-Zellen zu fördern (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). PT verhindert die Migration von DC in lymphatisches Gewebe, was die Entwicklung von T- und B-Zellen in den regionalen Lymphknoten beeinträchtigt, die Ak-Reaktionen unterdrückt und systemische Effekte wie eine Leukozytose und Hyperglykämie verursacht (DEWAN et al., 2020). FHA und PT, zusammen mit LOS, beeinflussen die Th17-Antworten und die Ak-Reaktion im Serum (BELCHER et al., 2021; MOHAMED et al., 2023).

<b>Virulenzfaktor</b>	<b>Funktion</b>
Pertussis Toxin (PT)	Exotoxin, welches die regulatorischen G-Proteine in der Signaltransduktion der Zellen inaktiviert und zu den typischen Keuchhustensymptomen (stakkatoartige Hustenanfälle, Leukozytose, Schleimproduktion, Zyanose, Erbrechen) führt. Antikörper gegen PT sind mit einer klinischen Immunität gegen Pertussis assoziiert.
filamentöses Hämagglutinin (FHA)	Hilft bei der Anhaftung der Bakterien am Epithel des Respirationstraktes. Antikörper gegen FHA findet man nach Impfung oder Infektion im Serum.
Pertactin (PRN)	Membranprotein des Bakteriums, das zur Anhaftung an den Epithelzellen dient.
Fimbrien Agglutinogen (FIM)	Ist an der Anhaftung am Epithel beteiligt, nach einer Infektion findet man Antikörper gegen FIM im Serum.
Tracheales Toxin (TCT)	Zerstört die Zilien des Epithels und hemmt diese in ihrer Bewegung.
Adenylatzyklase Toxin (ACT)	Stört die Phagozytose der Bakterien durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten.
Bordetella resistance to kill A (BrkA)	Membranprotein, das die Anhaftung und Komplementresistenz unterstützt.
Lipooligosaccharide (LOS)	Oberflächenkomponente, die die Adhäsion am Epithel unterstützt und die Immunantwort hemmt.
Bordetella- Polysaccharide (Bps)	Bildet Biofilme und hemmt die komplementvermittelte Abtötung der Bakterien.
Virulence-associated Gen 8 (Vag 8)	Autotransporterprotein, welches die komplementvermittelte Abtötung der Bakterien hemmt.

Tabelle 1: Virulenzfaktoren des Bordetella Pertussis Bakteriums

Nachfolgend sind die wichtigsten und für diese Arbeit relevantesten Virulenzfaktoren des Bordetella Pertussis Bakteriums und ihre Hauptfunktion beim Eindringen und der Vermehrung im Körper des Erkrankten tabellarisch dargestellt.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an Belcher et al. Virulence 2021 (BELCHER et al., 2021), Melvin et al. Nat Rev Microbiol 2014 (MELVIN et al., 2014) und Decker et al. J Infect Dis 2021 (DECKER, EDWARDS, 2021).

### 6.1.4 Symptome, Stadien und Verlauf der Keuchhusten-Erkrankung

Keuchhusten ist eine respiratorische Erkrankung, die durch Tröpfcheninfektion beim Husten, Niesen oder Sprechen übertragen wird. Keuchhusten ist hoch ansteckend mit einem Kontagiositätsindex von 90% (DECKER, EDWARDS, 2021; STIKO, 2020).

Eine alleinige Erkrankung mit Keuchhusten ist nicht-entzündlich. Erst bei Koinfektionen mit anderen Erregern kommt es zu einer Entzündungsreaktion des Körpers (CHERRY, 2016). Daher kommt es bei Keuchhusten nur selten zu Fieber, wodurch eine gute Abgrenzung zu anderen Bakterien oder einem grippalen Infekt, welcher häufig mit hohem Fieber einhergeht, möglich ist.

Eine Infektion mit dem B.p Bakterium führt zum Krankheitsbild Keuchhusten (CROWCROFT, PEBODY, 2006; STIKO, 2020).

Vor allem bei Kindern und Ungeimpften haben die Symptome der Erkrankung einen typischen Verlauf, weshalb die Einteilung der Erkrankung in drei Stadien üblich ist, dargestellt in **Tabelle 2**. Bei Säuglingen und Erwachsenen ist ein stadiengerechte Verlauf seltener zu beobachten (HE et al., 1994; MELVIN et al., 2014).

Der Erkrankte ist vom Ende der Inkubationszeit bis drei Wochen nach dem Stadium convulsivum ansteckend. Eine Ansteckungsgefahr besteht auch bei asymptomatischen Verläufen (KLINE et al., 2021). Dieses Phänomen kommt vor allem bei vollständig geimpften Personen vor. Wird eine antibiotische Therapie (ABT) gegen B.p durchgeführt verkürzt sich die Ansteckungsfähigkeit auf drei bis sieben Tage nach Beginn der Therapie (SRINIVASAN, YEO, 2005). Als Antibiotika (AB) kommen Makrolide wie Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin zum Einsatz, alternativ auch Cotrimoxazol (DECKER, EDWARDS, 2021; PAISLEY et al., 2012). Da Keuchhusten häufig aufgrund des charakteristischen Hustens im Stadium convulsivum erkannt und diagnostiziert wird, erfolgt eine ABT oft erst sehr spät, wenn die Symptome bereits stark ausgeprägt sind (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). Wie viele andere Bakterien wird auch B.p zunehmend resistent gegen AB, so dass nach weiteren Therapieansätzen ohne Makrolide gesucht wird, da davon ausgegangen werden muss, dass B.p in Zukunft auch gegen Makrolide resistent sein wird (CIMOLAI, 2021).

	<b>Symptome</b>	<b>Dauer</b>
<b>Stadium catarrhale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erkältungsähnliche Symptome (meist leichter Husten und Schnupfen)</li> <li>- kein oder nur mildes Fieber</li> <li>- hohe Infektiosität durch Tröpfcheninfektion</li> </ul>	Eine bis zwei Wochen
<b>Stadium convulsivum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- namensgebende starke stakkatoartige Hustenanfälle</li> <li>- charakteristisches Keuchen durch Inspiration gegen die geschlossene Glottis am Ende eines Hustenanfalls</li> <li>- Erbrechen oder Auswürgen von Schleim nach dem Husten</li> <li>- Gehäuftes Auftreten der Hustenattacken nachts</li> <li>- Fieber nur bei Bakterieller Superinfektion</li> </ul>	Vier bis sechs Wochen
<b>Stadium decrementi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allmähliches Abklingen der Hustenanfälle</li> </ul>	Sechs bis zehn Wochen

Tabelle 2: Stadien von Keuchhusten

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an Argondizo-Correia et al. J Immunol Res 2019 (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019), Melvin et al. Nat Rev Microbiol 2014 (MELVIN et al., 2014), Decker et al. J Infect Dis 2021 (DECKER, EDWARDS, 2021) und den Informationen des RKIs (RKI, KOCH-INSTITUT, 2024)

### 6.1.5 Infektion mit Bordetella Pertussis im Kindesalter

Die Zahl der Erkrankungen an Keuchhusten und der Todesfälle durch eine B.p-Infektion ist bei nicht-geimpften Kindern höher als bei geimpften Kindern, sei es, weil sie zu jung für die Impfung sind oder weil die Eltern die Impfung ablehnen (SMALLENBURG et al., 2014). Meist ist eine Hyperleukozytose mit Hypoxämie und pulmonaler Hypertonie ursächlich für das Versterben an Keuchhusten. Dabei steigt die Leukozytenzahl auf bis zu  $100.000/\text{mm}^3$  an (LIESE et al., 2018). Bevor es eine Impfung gegen B.p gab erkrankte fast jedes Kind an Keuchhusten (DECKER, EDWARDS, 2021). Deshalb sind heutzutage die meisten B.p Infektionen und auch die meisten Todesfälle durch Keuchhusten in Entwicklungsländern zu verzeichnen (CROWCROFT, PEBODY, 2006).

Etwa 75% aller Säuglingsinfektionen werden durch infizierte Haushaltsmitglieder verursacht. Neben den Eltern sind hier vor allem ältere Geschwister zu nennen, die entweder gar nicht, unzureichend oder vor zu langer Zeit gegen B.p geimpft wurden. Dadurch besitzen sie keine oder zu wenige Ak gegen das Bakterium, infizieren sich, erkranken und stecken das Geschwisterkind mit Pertussis an (SMALLENBURG et al., 2014). Erwachsene Familienmitglieder, wie die Eltern des Neugeborenen oder Verwandte ersten Grades stellen das Hauptreservoir für B.p dar und sind somit die Hauptursache aller Säuglingsinfektionen mit B.p (GALL et al., 2011; GONIK et al., 2005). Häufig wird die Infektion bei

Erwachsenen nicht erkannt und als leichte Erkältung fehldiagnostiziert, da ein milder Verlauf typisch ist. Dadurch werden entsprechende Schutz- und Hygienemaßnahmen im Umgang mit dem Neugeborenen nicht eingehalten (CHERRY, 2016).

Auch bei älteren Kindern ist die Infektionsrate recht hoch, da der Impfschutz nach einer Impfung schnell nachlässt und regelmäßige Auffrischimpfungen durchgeführt werden müssen.

Wie bereits unter **6.1.4** erwähnt, ist der stadiengerechte Verlauf bei Säuglingen seltener zu erkennen. Was bei älteren Kindern als Stadium convulsivum zu erkennen wäre, ist bei Säuglingen häufig durch eine Leukozytose mit Lymphozytose gekennzeichnet. Dabei kann es am Ende eines Hustenanfalls zu apnoischen Episoden kommen, die zu Krampfanfällen führen können. Sobald der Hustenanfall vorbei ist, ist auch die Atemnot verschwunden und die körperliche Untersuchung und die Auskultation des Thorax sind normal. Bei jungen Säuglingen kann eine primäre B.p-Pneumonie auftreten, die zu anhaltender Atemnot führt (CHERRY, 2016). Da Fieber als schwerwiegendes Symptom bei Keuchhusten in der Regel selten auftritt und der typische stadienhafte Verlauf bei Säuglingen fehlt wird häufig die schwere und komplikationsreiche Erkrankung mit B.p nicht sofort diagnostiziert und therapiert, was das Risiko einer Komplikation zusätzlich erhöht (CHERRY, 2016).

Säuglinge haben die höchste Inzidenz aller Personengruppen für Pertussis-Infektionen (NASSAR et al., 2023). Sie liegt bei bis zu 100 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (GONIK et al., 2005; RENDI-WAGNER et al., 2006). Das Immunsystem von Neugeborenen ist weniger empfindlich als das von Erwachsenen, da es während der Entwicklung im Mutterleib durch die fetal-mütterliche Toleranz herunterreguliert wird und auch kurz nach der Geburt noch weniger aktiv ist (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; CHU, ENGLUND, 2017). Vor allem im Neugeborenen- und Säuglingsalter verläuft eine Pertussiserkrankungen häufig komplikationsreich. Auch die Mortalitätsrate ist bei Säuglingen deutlich erhöht (HEALY et al., 2013; MOHAMED et al., 2023; VYGEN-BONNET et al., 2020). Bei Frühgeborenen ist das Risiko von Komplikationen bei einer Infektion noch höher (VAN DER MAAS et al., 2019). Die häufigsten Komplikationen sind Otitis media, Pneumonie, Apnoe, Enzephalopathie, Lymphozytose und pulmonale Hypertonie (CHERRY, 2016). Bis zu 10% der an Keuchhusten erkrankten Säuglinge sind von einer Pneumonie betroffen. Meist liegt eine Koinfektion mit Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* vor (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; LIESE et al., 2018).

Der Krankheitsverlauf im Kindesalter hängt von vielen Faktoren ab. Dazu zählen das Alter des Kindes, sein Geschlecht, ob es gestillt wird, die Konzentration der B.p-Bakterien zum Zeitpunkt der Exposition, die Anzahl der Ak, die vor der Geburt diaplazentar von der Mutter auf das Kind übertragen wurden, sowie – falls das Kind alt genug ist – ob es bereits eine Impfung erhalten hat. (CHERRY, 2016).

**Abbildung 3** zeigt, dass Säuglinge unter sechs Monaten das höchste Risiko für Komplikationen und damit für eine Krankenhausbehandlung haben. Die Hospitalisierungsrate liegt bei über 40% (BELCHER et al., 2021). Säuglinge unter zwei Monaten weisen prozentual die meisten schweren und letalen Verläufe auf (STIKO, 2020).

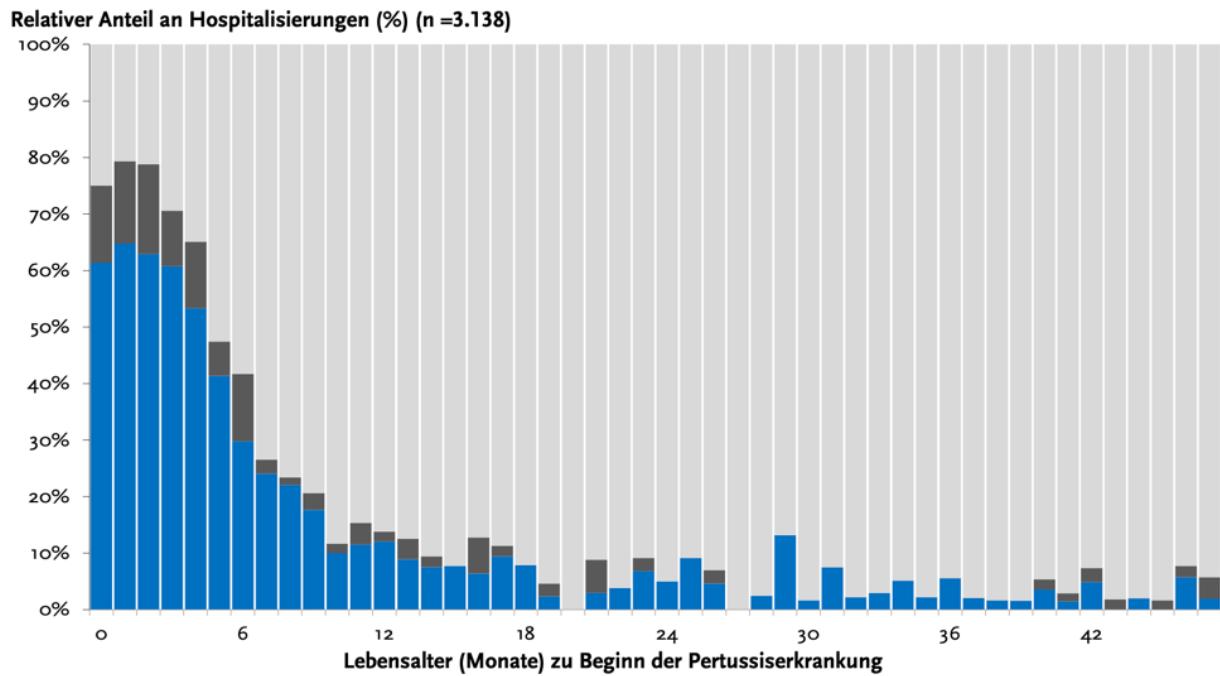


Abbildung 3: Anteil der Hospitalisierung bei Pertussis-Erkrankten in den ersten 48 Lebensmonaten

Die hier verwendeten Angaben wurden bei 3.138 Fällen im Meldezeitraum von 2014 bis 2018 gesammelt.

Blau: Hospitalisierung wegen einer Erkrankung an Pertussis

dunkelgrau: Hospitalisierungsgrund unbekannt oder anderer Hospitalisierungsgrundes bei gleichzeitig bestehender Pertussis

hellgrau: nicht hospitalisiert

Abbildung entnommen aus dem Epidemiologischen Bulletin der STIKO 2020 (STIKO, 2020)

### 6.1.6 Infektion mit Bordetella Pertussis im Erwachsenenalter

Etwa vier bis zwölf Jahre nach der letzten Impfung gegen oder Infektion mit B.p nimmt die Zahl der Ak und der damit verbundene Schutz vor einer Keuchhustenerkrankung ab (KRETZSCHMAR et al., 2010; WENDELBOE et al., 2005). Daher kommt es auch im Erwachsenenalter häufig zu Erkrankungen an Pertussis. In weiten Teilen der Bevölkerung besteht die Annahme, nach einer durchgemachten Erkrankung lebenslang geschützt zu sein, so dass die Pertussis-Infektion häufig nicht erkannt und Auffrischimpfungen nicht durchgeführt werden (NGUYEN, SIMON, 2018). Eine Sensibilisierung des Fachpersonals für die Empfehlung der Auffrischimpfungen und dem Erkennen der Symptome ist daher von großer Bedeutung.

Etwa 60% aller Keuchhustenerkrankungen treten bei Personen über 18 Jahren auf (RKI, KOCH-INSTITUT, 2024). Die Krankheit ist unterdiagnostiziert, sodass es unter ungeimpften Säuglingen oder suszeptiblen Personen zu Infektionsreservoirn kommt (RÖBL-MATHIEU et al., 2021; S.P.A., 2023). Eine Erkrankung im jungen Erwachsenenalter verläuft in der Regel symptom- und komplikationsärmer, insbesondere wenn der Erkrankte bereits früher gegen Keuchhusten geimpft wurde (DECKER, EDWARDS, 2021; MIGUELENA CHAMORRO et al., 2023; RENDI-WAGNER et al., 2006). Dementsprechend ist zu beachten, dass die Dunkelziffer der tatsächlichen Erkrankungen im

erwachsenen Alter und in der Adoleszenz wahrscheinlich sehr viel höher liegt als die tatsächlich klinisch und laborchemisch bestätigten Fälle (RENDI-WAGNER et al., 2006).

Das Hauptproblem bei Erkrankungen im Erwachsenenalter ist die Möglichkeit, die Infektion auf eine nicht oder unzureichend geimpfte Person zu übertragen (MELVIN et al., 2014). Daher sollte auch bei älteren Kindern und Erwachsenen eine Infektion möglichst verhindert werden.

### 6.1.7 Impfung gegen Bordetella Pertussis

Seit Einführung der Impfung gegen B.p in den 1940er (Ganzzellimpfstoff) und 1990er (azellulärer Impfstoff) Jahren ist die Morbidität und Mortalität von B.p stark zurückgegangen (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022). In ungeimpften Populationen erkranken bis zu 95% aller Personen (WENDELBOE et al., 2005). Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) konnten zwischen 1999 und 2014 mehr als 100.000 Todesfälle bei Kindern durch die zunehmende Verbreitung der Impfung verhindert werden (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). Auch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund einer B.p-Infektion wurde seitdem vermindert, vor allem bei Kindern unter 10 Jahren konnte ein starker Rückgang der Hospitalisierungen festgestellt werden (RENDI-WAGNER et al., 2006).

Wie man der **Tabelle 3** entnehmen kann, wird die Impfung gegen Bordetella Pertussis bei Kindern zur Grundimmunisierung (G1-G3) in Deutschland mit zwei, vier und elf Monaten durchgeführt. Leider haben 2024 nur 77% der 2021 geborenen Kinder einen vollständigen Impfschutz gegen B.p erhalten (RIECK et al., 2024). Auch eine spätere Impfung ist möglich, in **Tabelle 3** gekennzeichnet durch die Nachholimpfungen. Eine Auffrischimpfung sollte im Alter von fünf bis sechs Jahren erfolgen, danach alle zehn Jahre sowie bei Vorliegen besonderer Umstände, z. B. bei beruflicher Tätigkeit in Kranken- und Pflegeeinrichtungen oder bei einer Geburt im nahen Umfeld (RIECK et al., 2024). Dies ist auch die Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (HAVERS et al., 2020). Seit 2020 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) auch die Impfung aller Schwangeren im dritten Trimenon. Bei drohender Frühgeburtlichkeit ist es ratsam die Impfung auf das zweite Trimenon vorzuziehen, um den Nestschutz des Säuglings zu gewährleisten (RÖBL-MATHIEU et al., 2021; STIKO, 2020).

A – Säuglinge, und Kleinkinder bis zum Alter von 59 Monaten ( $\leq 4$ Jahre)														
Impfung/Immunisierung	Alter in Wochen			Alter in Monaten										
	0	4	6	2	3	4	5–7	8–10	11*	12	13–14	15	16–23	24–59
	U2	U3		U4				U5		U6		U7		U7a/U8
Respiratorische Synzitiale Viren	mAk (Einmaldosis) je nach Geburtsmonat*													
Rotaviren			G1*	G2	(G3)									
Tetanus <sup>c</sup>			G1		G2			G3†						
Diphtherie <sup>c</sup>			G1		G2			G3†						
Pertussis <sup>c</sup>			G1		G2			G3†						
Hib <sup>c</sup> – H. influenzae Typ b			G1		G2			G3†						
Poliomyelitis <sup>c</sup>			G1		G2			G3†						
Hepatitis B <sup>c</sup>			G1		G2			G3†						
Pneumokokken <sup>a,d</sup>			G1		G2			G3†						
Meningokokken B <sup>e</sup>			G1		G2			G3†						
Meningokokken C								G1						
Masern, Mumps, Röteln								G1		G2				
Varizellen								G1		G2				
B – Kinder $\geq 5$ Jahre, Jugendliche und Erwachsene														
Impfung	Alter in Jahren													
	5–6	7–8	9–14	15–16	17	ab 18	60–74	ab 75						
	U9	U10	U11/J1		J2									
Tetanus	A1		A2				A*							
Diphtherie	A1		A2				A*							
Pertussis	A1		A2			A3*								
Poliomyelitis			A1											
Hepatitis B														
HPV – Humane Papillomviren			C1*	C2*										
Meningokokken C														
Masern						S								
Mumps, Röteln														
Varizellen														
Pneumokokken							S*							
Herpes zoster							C1*	G2						
Influenza								S (jährlich)†						
COVID-19						Gx		S (jährlich)†						
Respiratorische Synzitiale Viren									S*					

■ Empfohlener Impfzeitpunkt  
■ Empfohlener Zeitraum für die Verabreichung der mAk  
■ Nachholimpfzeitraum für Grund- bzw. Erstimmunisierung und Verabreichung der mAk

a. Zwischen April und September Geborene sollen Nirsevimab im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten; Neugeborene jeglichen Gestationsalters, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt erhalten, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtsseinrichtung bzw. bei der U2 (j.–10. Lebenstag).  
 b. Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen.  
 c. Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen.  
 d. Säuglinge (inkl. Frühgeborene) werden mit PCV13 oder PCV19 geimpft.  
 e. Gemäß Fachinformation besteht die Impfserie im Alter von z–zj Monaten aus 3 Impfstoffdosen, ab dem Alter von 24 Monaten aus 2 Impfstoffdosen.  
 f. Mindestabstand zur vorangegangenen Impfstoffdosis: 6 Monate.  
 g. Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter  $\geq 15$  Jahre oder bei einem Impfabstand von <5 Monaten zwischen 1. und 2. Impfstoffdosis ist eine 3. Impfstoffdosis erforderlich.  
 h. Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung 1-malig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-PV-Kombinationsimpfung.  
 i. Eine Impfstoffdosis eines MMR-Impfstoffs für alle nach 1970 geborenen Personen  $\geq 18$  Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit.  
 j. Impfung bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen  $\geq 3$  SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist. Mindestimpfabstand zwischen G1 und G2  $\geq 4$  bis vorzugsweise 12 Wochen, und zwischen G2 und G3  $\geq 6$  Monate.  
 k. Impfung mit PCV2o.  
 l. 2 Impfstoffdosen des adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoffs im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten.  
 m. Jährliche Impfung im Herbst.  
 n. 1-malige Impfung mit einem proteinbasierten RSV-Impfstoff im Spätsommer/Herbst vor Beginn der RSV-Saison.  
 \* Impfungen können auf mehrere Impftermine verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden.

G: Grundimmunisierung (G1–G3)  
 A: Auffrischimpfung  
 S: Standardimpfung  
 mAk: monoklonale Antikörper

Tabelle 3: Impfkalender 2025 der STIKO für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Für diese Arbeit besonders relevant sind die Impftermine gegen Pertussis. Die Grundimmunisierung besteht aus drei Impfungen (G1–G3) in den Lebensmonaten zwei, vier und elf. Wenn diese Termine versäumt wurden, gibt es die Möglichkeit der Nachholtermine. Auffrischimpfungen der Pertussisimpfung werden alle 10 Jahre empfohlen, beginnend mit der ersten Auffrischimpfung im fünften oder sechsten Lebensjahr (A1) bei der Kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U9.

Abbildung entnommen aus dem Epidemiologischen Bulletin des RKI 2025 (RKI, KOCH-INSTITUT, 2025)

Ein monovalenter Impfstoff gegen Bordetella pertussis steht bisher (stand Juli 2025) nicht zur Verfügung. Seit Mitte der 90er Jahre werden Kombinationsimpfstoffe eingesetzt, die azelluläre Pertussiskomponenten enthalten (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022). Diese bieten gleichzeitig Schutz gegen Pertussis, Diphtherie und Tetanus (Tdap) und zum Teil zusätzlich Schutz gegen Poliomyelitis, auch Kinderlähmung genannt (Tdap-IPV) (RöBL-MATHIEU et al., 2021; STIKO, 2020). Diese sind in **Tabelle 4** aufgelistet. Als Pertussis-Antigene werden das PT, das FHA, die FIM 2 und 3 und das PRN verwendet (DEWAN et al., 2020; STIKO, 2020). Seit den 1940er Jahren, vor der Einführung der Kombinationsimpfstoffe, wurden Ganzzellimpfstoffe verwendet (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022). Auch diese zeigten einen wirksamen Schutz gegen Pertussis und die geimpften Erkrankten hatten in der Regel einen milderden Krankheitsverlauf. Allerdings traten deutlich häufiger Impfreaktionen und Impfkomplikationen auf (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022; DECKER, EDWARDS, 2021).

<b>Impfstoffname</b>	<b>Hersteller</b>	<b>PT</b>	<b>FHA</b>	<b>FIM 2 &amp; 3</b>	<b>PRN</b>
Boostrix (Tdap)	GSK	8 µg	8 µg		2,5 µg
Boostrix-Polio (Tdap-IPV)	GSK	8 µg	8 µg		2,5 µg
Covaxis (Tdap)	SP	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg
Repevax (Tdap-IPV)	SP	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg
Tdap-Immun (Tdap)	Pfizer	20 µg			

Tabelle 4: Zugelassene Pertussis-haltige Impfstoffe in Deutschland

In Deutschland sind derzeit fünf Impfstoffe zum Schutz vor einer Pertussis-Infektion zugelassen. Sie sind hier mit Herstellernamen und den jeweils enthaltenen Pertussis-Antigenen aufgelistet.

FHA, filamentöses Hämagglutinin; FIM, Fimbrien Agglutinogen; GSK, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; PRN, Pertactin; PT, Pertussis-Toxin; SP, Sanofi Pasteur; Tdap, Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis; Tdap-IPV, Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis

Verändert nach Angaben der STIKO (STIKO, 2020)

Im Jahr 2021 lag der Anteil der Kinder im Alter von 15 Monaten mit drei Tdap-Impfungen bei 80%, 90% der Erstklässler hatten 2021 einen vollständigen Impfschutz gegen Pertussis (SCHÖNFELD et al., 2024). Weltweit wird durch Routineimpfungen ein Schutz von über 80% erreicht (MOHAMED et al., 2023). Dennoch steigt die Zahl der Pertussis-Infektionen weiter an.

### 6.1.8 Bestimmung des Impferfolges

Studien haben gezeigt, dass die Impfung das Immunsystem auf eine Th1- und Th2-Reaktion während einer Infektion vorbereiten kann. Dabei werden sowohl IL-4 und IL-5 als auch Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gebildet (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). Eine Impfung mit einem ganzzelligen Impfstoff stimuliert eine Th1-Antwort des Körpers, eine azelluläre Impfung eine kombinierte Th1/Th2-Antwort (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022; MELVIN et al., 2014).

Es konnte gezeigt werden, dass nach einer Impfung mit ganzzelligem Impfstoff Ak gegen das PT, das PRN und das FHA gebildet werden (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). Außerdem werden PT-spezifisches IFN- $\gamma$  und IL-17 gebildet (KAPIL, MERKEL, 2019). Wie unter **6.1.7** beschrieben, wird in Deutschland heute standardmäßig die Impfung mit azellulärem Impfstoff bevorzugt. Bei der azellulären Impfung ist die Th1-Antwort schwächer als die Th2-Antwort (CHERRY, DOUSTMOHAMMADI, 2022). Nach einer azellulären Impfung produziert der Körper hohe Spiegel von IL-4 und IL-5, aber kein IFN- $\gamma$  oder IL-17 (KAPIL, MERKEL, 2019).

Bei einer Infektion mit B.p reagiert der Körper mit einer Th1- und Th17-Antwort, sowie mit der Produktion von IL-4, IL-5 und IFN- $\gamma$  (KAPIL, MERKEL, 2019; MELVIN et al., 2014; RYAN et al., 1997). Bisherige Studien deuten darauf hin, dass eine Th2-Antwort wahrscheinlich ausreicht, um vor der Krankheit zu schützen. Th1- und Th17-Reaktionen sind jedoch wichtig, um die Bakterien auf der Mukosa zu eliminieren und so eine asymptomatische Übertragung auf nachfolgende Personen zu verhindern (HIGGS et al., 2012; KAPIL, MERKEL, 2019).

Klinische Studien konnten bisher keinen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Impfung und der Höhe des Ak-Titers bei azellulären Impfstoffen nachweisen (KAPIL, MERKEL, 2019). In Studien, in denen die Ak-Spiegel von Haushaltskontakten vor der Exposition mit B.p gemessen wurden, konnte ein Schutz durch Ak nachgewiesen werden. In diesen Studien wurde eine niedrigere Infektionsrate bei Kindern mit hohen Ak-Spiegeln gegen PRN, FIM und PT beobachtet. Der Schutz war sehr hoch, wenn Ak gegen mehrere dieser Pathogenitätsfaktoren vorhanden waren. Zwischen Ak gegen FHA (Anti-FHA-Ak) und der Infektionsrate konnte keine Korrelation gefunden werden (KAPIL, MERKEL, 2019). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Tierversuchen gefunden (HIGGS et al., 2012; KAPIL et al., 2018). Bisher (stand Juli 2025) gibt es keinen international anerkannten Ak-Leveln, ab dem von einem vollständigen Schutz vor einer Infektion mit B.p gesprochen werden kann. Ab einem Immunglobulin G (IgG) -Ak-Titer gegen PT (IgG-PT) von > 20 Units pro Milliliter (U/ml) wird jedoch von einem Schutz des Neugeborenen gegen B.p ausgegangen (SMALLENBURG et al., 2014; STORSAETER et al., 2003). Hohe Ak-Spiegel im Blut korrelieren mit einer hohen Immunantwort bei Kontakt mit Pertussis (SMALLENBURG et al., 2014). Healy et al. haben bei Frauen, die kurz vor oder während der Schwangerschaft geimpft wurden, einen effizienten plazentaren Transport von IgG-PT von 121% bis 165% gemessen (HEALY et al., 2013).

In der Studie von Smallenburg et al. hatten 3,7% aller untersuchten Kinder einen IgG-Spiegel von > 30 U/ml. Von diesen Kindern wurden die Ak-Spiegel nach fünf Tagen, einem Monat und zwei Monaten

erneut gemessen. Die Mittelwerte lagen dabei am fünften Lebenstag bei 40,6 U/ml, nach dem ersten Lebensmonat bei 20,7 U/ml und nach zwei Lebensmonaten bei 16,7 U/ml (SMALLENBURG et al., 2014). In **Abbildung 4** sind diese gemessenen Werte der Kinder übersichtlich dargestellt. Ziel der Auswertung war es eine Vorhersage des Konzentrationsverlaufs zu berechnen. Man erkennt eine Abnahme der Ak-Werte mit einer Abflachung der Kurve. Je älter die Kinder werden, desto geringer ist die weitere Abnahme der Ak-Werte (SMALLENBURG et al., 2014).

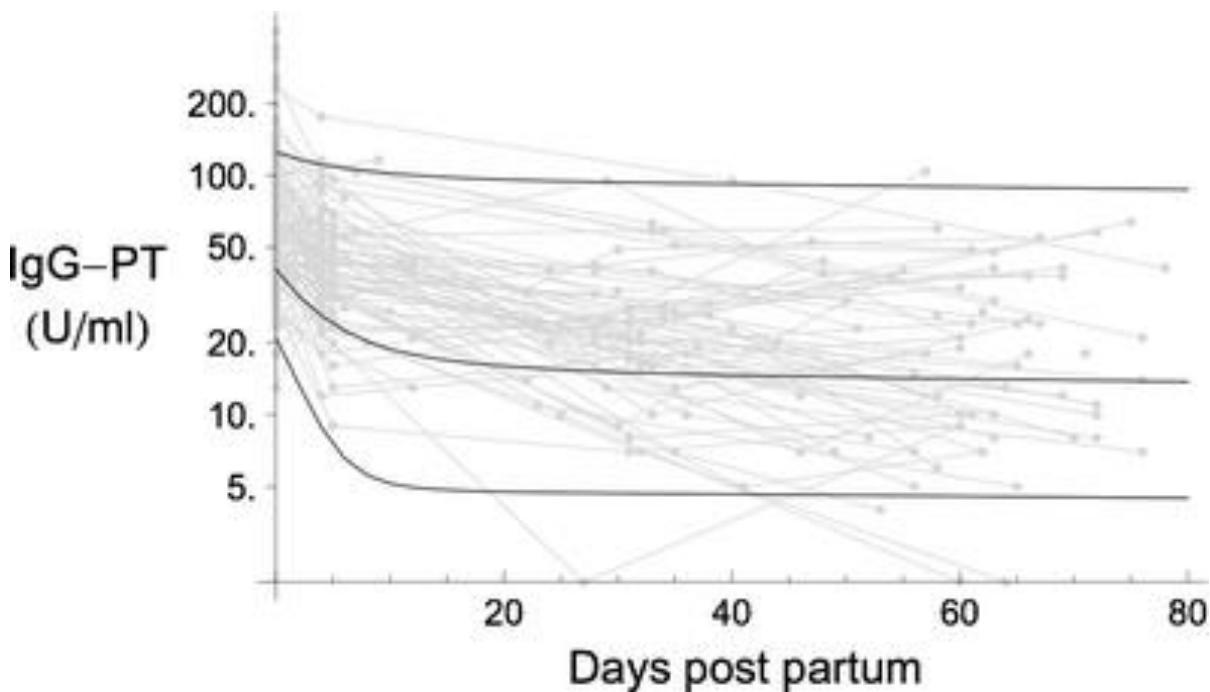


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der IgG-PT-Level bei Säuglingen

Aufzeichnung der gemessenen Konzentration von IgG-PT der einzelnen Neugeborenen (grau) und daraus berechnet die vorhergesagte Konzentration aus dem gemischten nicht-linearen Regressionsmodell mit der medianen Konzentration und der 95%ige Range.

IgG-PT, Immunglobulin G gegen das Pertussis-Toxin; U/ml, Units pro Milliliter

Abbildung entnommen aus Smallenburg et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 (SMALLENBURG et al., 2014)

## 6.2 Impfung in der Schwangerschaft

Wie in **Abbildung 5** dargestellt, schützen Impfungen vor und während der Schwangerschaft sowohl die Mutter als auch das ungeborene Kind (NASSAR et al., 2023; STAHEL, 2019). Durch die Impfung werden im Körper der Mutter erregerspezifische Antigene gebildet, von denen ein Teil als sogenannter Nestschutz ab der 17. Schwangerschaftswoche (SSW) über die Plazenta und nach der Geburt über die Muttermilch auf das Kind übertragen wird (ABU-RAYA et al., 2022; CHU, ENGLUND, 2017; SEBGHATI, KHALIL, 2021). Ungefähr ab der 33. SSW werden Ak-Level im fetalen Blut beschrieben, die denen der werdenden Mutter in ihrer Höhe ähneln (CHU, ENGLUND, 2017). Dadurch besteht für das Neugeborene in den ersten Lebenswochen ein Schutz gegen bestimmte Erreger. Nur IgG sind plazentagängig und können somit vor der Geburt von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Nach

der Geburt werden sekretorisches Immunglobulin A (SIgA), Immunglobulin M (SIgM) und IgG über die Muttermilch an das Kind weitergegeben (CALLENDER, HARVILL, 2023). Vor allem im Kolostrum ist der Immunglobulingehalt hoch (ATYEO, ALTER, 2021). Die Immunglobuline der Muttermilch werden jedoch zum Großteil nicht in den Blutkreislauf des Kindes aufgenommen, sondern verstärken den Schutz der Mukosa des Gastrointestinaltraktes (ARORA, LAKSHMI, 2021; CALLENDER, HARVILL, 2023; CHU, ENGLUND, 2017).

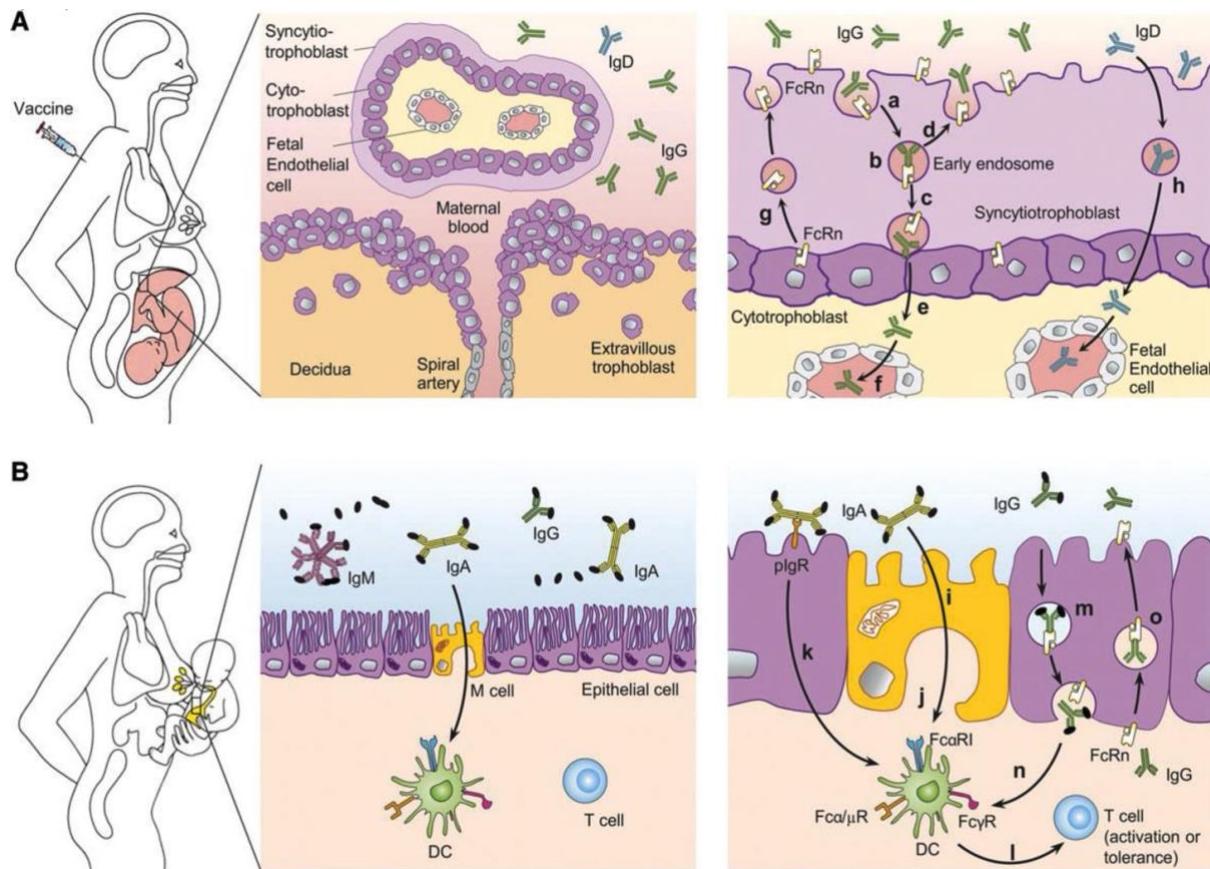


Abbildung 5: Mütterliche Antikörperübertragung während der Schwangerschaft und Stillzeit

(A) Wird während der Schwangerschaft geimpft, wird ein Teil der gebildeten IgG-Ak über die Plazenta auf das Kind übertragen. IgG sind die einzigen plazentagängigen Ak, die über Endosomen in die fetale Endothelzellen gelangen und von dort in den gesamten Fetus weiter transportiert werden.

(B) Während der Stillzeit werden IgA-, IgG- und IgM-Ak über die Muttermilch auf den Säugling übertragen. Dabei verbleibt ein großer Teil der IgA im Gastrointestinaltrakt des Kindes und wehrt dort aufgenommene Bakterien vor dem Eindringen in den Organismus ab. Ein Teil der IgA gelangt zu den DC, die die aufgenommenen Antigene über den FcRn präsentieren und die T-Zellen aktivieren.

DC, dendritische Zelle; FcRn, Neonataler Fc-Rezeptor; Fc $\alpha$ RI, Neonataler Fc-Rezeptor zur Bindung von IgA; Fc $\mu$ R Neonataler, Fc-Rezeptor zur Bindung von IgM; Fc $\gamma$ R Neonataler Fc-Rezeptor zur Bindung von IgG; IgA, Immunglobulin A; IgD Immunglobulin D; IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M

Abbildung entnommen aus Arora et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021 (ARORA, LAKSHMI, 2021).

In der Schwangerschaft sind Totimpfstoffe, wie die Grippeimpfung und die (azelluläre) Tdap-Impfung gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis, zugelassen und es gibt keine Hinweise auf eine Gefährdung durch eine Impfung in der Schwangerschaft (LOUBET et al., 2018). Lebendimpfstoffe, z. B. gegen Mumps, Masern und Röteln (MMR), sind jedoch in der Schwangerschaft kontraindiziert, da die Gefahr teratogener Effekte, einer Virämie oder Bakterämie des ungeborenen Kindes durch Übertragung des Impfivirus oder -bakteriums auf das ungeborene Kind besteht (ARORA, LAKSHMI, 2021; PEI, 2014; RÖBL-MATHIEU et al., 2021). Wenn planbar, sollten Lebendimpfungen bis einen Monat vor einer Schwangerschaft durchgeführt werden, um den gewünschten Schutz gegen die Erreger zu erreichen, danach aber nicht mehr geimpft werden, um Schwangerschaftskomplikationen zu vermeiden. Spätestens bei Kenntnis einer bestehenden Schwangerschaft sollten Lebendimpfstoffe nicht mehr verabreicht werden, eine versehentliche Lebendimpfung stellt jedoch keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar (PEI, 2014; RÖBL-MATHIEU et al., 2021). Unteranderem, da in mehreren Studien keine kongenitale Röteln- oder Varizellen- Infektion durch eine während der Schwangerschaft durchgeführten Impfung festgestellt werden konnte (BAR-OZ et al., 2004; WILSON et al., 2008).

Das RKI, die STIKO und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) empfehlen in jeder Schwangerschaft eine Impfung gegen Influenza und Pertussis (SGGG, 2022; STIKO, 2020). Auf die Pertussisimpfung wird in **6.2.2** näher eingegangen. Beide Impfungen können gleichzeitig verabreicht werden, ohne dass ein erhöhtes Risiko für unerwünschte geburtshilfliche oder gynäkologische Komplikationen für Mutter oder Kind entsteht (STIKO, 2020).

Schwangere, die bisher nicht gegen COVID-19 geimpft oder anderweitig immunisiert sind, kann ab dem zweiten Trimenon eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff verabreicht werden (AGENCY, 2021, 2024). Seit 2023 ist in Deutschland auch der RSV-Impfstoff Abrysvo® (Pfizer) für die Impfung zwischen der 32. und 36. SSW zugelassen, ohne dass Sicherheitsbedenken festgestellt wurden (DGGG, GEBURTSHILFE, 2023; KAMPMANN et al., 2023). Eine STIKO-Empfehlung für die RSV-Impfung während der Schwangerschaft wird in Deutschland diskutiert, steht jedoch noch aus (stand Juli 2025) (RKI, KOCH-INSTITUT, 2025), in anderen Ländern ist dies bereits erfolgt und Studiendaten belegen eine Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung während der Schwangerschaft (JASSET et al., 2024). Unter bestimmten Umständen, wie zum Beispiel bei erhöhtem Expositionsrisiko, können folgende Impfungen während der Schwangerschaft zusätzlich verabreicht werden: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Hepatitis A, Hepatitis B, Japanische Enzephalitis, Meningokokken ACWY, Pneumokokken, Poliomyelitis, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Tollwut und Typhus (ARORA, LAKSHMI, 2021; NASSAR et al., 2023; PEI, 2014).

Generell sollten vor allem in der Frühschwangerschaft nur dringend indizierte Impfungen durchgeführt werden, da ein deutlicher Zusammenhang zwischen Aborten und Impfungen im ersten Trimenon bekannt ist (STIKO, IMPFKOMMISSION, 2024).

Wenn wichtige Impfungen für Mutter und Kind vor oder während der Schwangerschaft versäumt wurden, wird empfohlen, diese Impfungen, insbesondere gegen B.p und Masern, Mumps und Röteln, postpartal nachzuholen, um das Infektionsrisiko für die Mutter und das Kind zu minimieren (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; ARORA, LAKSHMI, 2021).

Die hier beschriebenen Impfempfehlungen sind in **Tabelle 5** dargestellt, die von Arora et al. (ARORA, LAKSHMI, 2021) übernommen und nach den aktuellen Angaben des RKIs (STIKO, IMPFKOMMISSION, 2024) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI, 2014) modifiziert wurden.

Zielgruppe	Impfung	Impfstoff	Empfehlungen
<b>Frauen vor der Schwangerschaft/ bei Kinderwunsch</b>	MMR/ MMRV	attenuierter Lebendimpfstoff	einen Monat nach der Impfung nicht schwanger werden
	COVID-19	mRNA-Impfstoff	Grundimmunisierung durch drei Impfungen
<b>alle Schwangeren</b>	Influenza	Totimpfstoff (bevorzugt Spaltimpfstoff)	eine saisonale Impfung während der Schwangerschaft
	Tdap / Tdap-IPV	Totimpfstoff	eine Impfung zu Beginn des dritten Trimenons, bei drohender Frühgeburtlichkeit am Ende des zweiten Trimenons
	COVID-19	mRNA-Impfstoff	Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung
<b>Schwangere mit erhöhtem Infektionsrisiko</b>	Hepatitis A	Totimpfstoff	ein bis zwei Impfungen bei Expositionsrisiko oder als Postexpositionsprophylaxe
	Hepatitis B	Totimpfstoff	drei Impfungen zur Immunisierung oder als Postexpositionsprophylaxe
	Pneumokokken	Totimpfstoff: Polysaccharid- oder Konjugatimpfstoff	eine Impfung bei hohem Expositionsrisiko
	Meningokokken Gruppen ACWY	Totimpfstoff: Polysaccharid-, Konjugat- oder Spaltimpfstoff	eine Impfung bei hohem Expositionsrisiko
	Tollwut	Totimpfstoff	nur als Postexpositionsprophylaxe
	Poliomyelitis	IPV Totimpfstoff	eine Impfung, bei Expositionsrisiko oder als Postexpositionsprophylaxe
	Japanische Enzephalitis	Inaktiviertes ganzes Virus	unklare Studienlage, eine Impfung bei Reise in Endemiegebiete
	Typhus	monovalenter Totimpfstoff	eine Impfung, bei Expositionsrisiko
	FSME	monovalenter Totimpfstoff	Zeckenexposition in Endemiegebieten
	RSV	Rekombinanter, adjuvanter Totimpfstoff	Impfung zwischen der 32. und 36. SSW
	Gelbfieber	attenuierter Lebendimpfstoff	nur bei eindeutiger Indikation und nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung verabreichen; Nicht in der Stillzeit impfen

Zielgruppe	Impfung	Impfstoff	Empfehlungen
<b>Frauen postpartal, falls die Impfung noch nicht vor/ während der Schwangerschaft durchgeführt wurde; Personen im nahen Umfeld einer Schwangeren</b>	MMR/ MMRV	attenuierter Lebendimpfstoff	eine Auffrischimpfung
	Tdap /Tdap-IPV	attenuierter Lebendimpfstoff	eine Auffrischimpfung, wenn nicht während der Schwangerschaft geimpft wurde
	RSV	Rekombinanter, adjuvanter Totimpfstoff	eine Auffrischimpfung, wenn nicht während der Schwangerschaft geimpft wurde
	Influenza	Totimpfstoff (bevorzugt Spaltimpfstoff)	eine saisonale Impfung , wenn nicht während der Schwangerschaft geimpft wurde
	COVID-19	mRNA-Impfstoff	Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung

Tabelle 5: Impfungen und Empfehlungen vor, während und nach der Schwangerschaft

Die Tabelle zeigt die Empfehlungen für (Auffrischungs-)Impfungen bei Kinderwunsch, während der Schwangerschaft und nach der Geburt. Dabei wird zwischen hohem und niedrigem Infektionsrisiko unterschieden. Außerdem ist die Art des Impfstoffes und die genaue Empfehlung, wer sich impfen lassen sollte, aufgeführt.

ACWY, Meningokokken-Serogruppen A, C, W und Y; FSME, Frühsommer-Meningoenzephalitis; IPV, inaktiviertes Poliovirus; MMR, Impfung gegen Mumps, Masern und Röteln; MMRV, Impfung gegen Mumps, Masern, Röteln und Varizellen; mRNA, messenger Ribonukleinsäure; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus; SSW, Schwangerschaftswoche; Tdap, Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis (azellulär); Tdap-IPV, Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis (azellulär) und Poliomyelitis

Die Tabelle ist nach dem Epidemiologischen Bulletin der STIKO 2024 (STIKO, IMPFKOMMISSION, 2024), Arora et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021 (ARORA, LAKSHMI, 2021) und dem Report des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI, 2014) modifiziert.

### 6.2.1 Leitlinienempfehlungen zum idealen Impfzeitpunkt

Von der STIKO wird offiziell empfohlen die Tdap-Impfung zu Beginn des dritten Trimenons (ab der 28. SSW) durchzuführen (NASSAR et al., 2023), da während des dritten Trimenons die meisten mütterlichen Ak an das Kind übertragen werden (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; SGGG, 2022; STIKO, 2020). Dadurch wird ein als ideal angesehener Zeitabstand von etwa 90 Tagen erzielt. Die CDC empfiehlt die Impfung innerhalb der Spanne der 27. SSW bis zur 36. SSW (CDC, PREVENTION, 2013). Grund hierfür sind Studien, wie die von Healy et al., die belegen, dass eine zu lange Zeitspanne zwischen Impfung und Geburt zu einer Abnahme der Ak im Nabelschnurblut führen kann, da einige Wochen nach der Impfung die mütterlichen Ak-Zahlen wieder abnehmen und der ideale Transport der Ak über die Plazenta erst ab der 34. SSW erfolgt (HEALY et al., 2013).

Droht eine Frühgeburt kann die Impfung laut RKI auf das zweite Trimenon vorgezogen werden, um den Nestschutz des Kindes bei Geburt zu gewährleisten, da Frühgeborene im Falle einer Infektion besonders gefährdet sind (SGGG, 2022; VAN DER MAAS et al., 2019). Erst zwei Wochen nach der Impfung der werdenden Mutter ist die stärkste Immunantwort erreicht, so dass ausreichend Ak auf das Ungeborene übertragen werden und von einem bestmöglichen Schutz des Kindes ausgegangen werden kann (VILAJELIU et al., 2016). Ab der 34. SSW ist der diaplazentare Transport am größten, so dass bei ausreichendem Impfabstand nun die meisten Ak auf das Kind übertragen werden können (HEALY et al., 2013; SWITZER et al., 2019). Rechnerisch wird somit von einer bestmöglichen Übertragung der Ak bei einer Dauer zwischen Impfung und Geburt von 30 bis 120 Tagen ausgegangen (EBERHARDT et al., 2016).

### 6.2.2 Pertussisimpfung in der Schwangerschaft

Seit 2020 empfiehlt das RKI allen schwangeren Frauen die Impfung gegen B.p (SGGG, 2022; STIKO, 2020). Ziel der Impfung ist die Reduktion von Pertussis bei Neugeborenen und jungen Säuglingen, da eine hohe Korrelation der maternalen und kindlichen Ak-Werte mit dem mütterlichen Impfstatus besteht (SEBGHATI, KHALIL, 2021; SMALLENBURG et al., 2014; STIKO, 2020; VAN DEN BERG et al., 2011). Gemäß dem epidemiologischen Bulletin 50/2024 des RKI beträgt die Impfquote gegen B.p bei Schwangeren in Deutschland derzeit 48% (RIECK et al., 2024). Die Abbildung 6 zeigt einen deutlichen Anstieg der Impfquote von 34% im Jahr 2020 auf 48% im Jahr 2022. Dennoch ist die Impfquote von Schwangeren in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern weiterhin gering (IRVING et al., 2025).

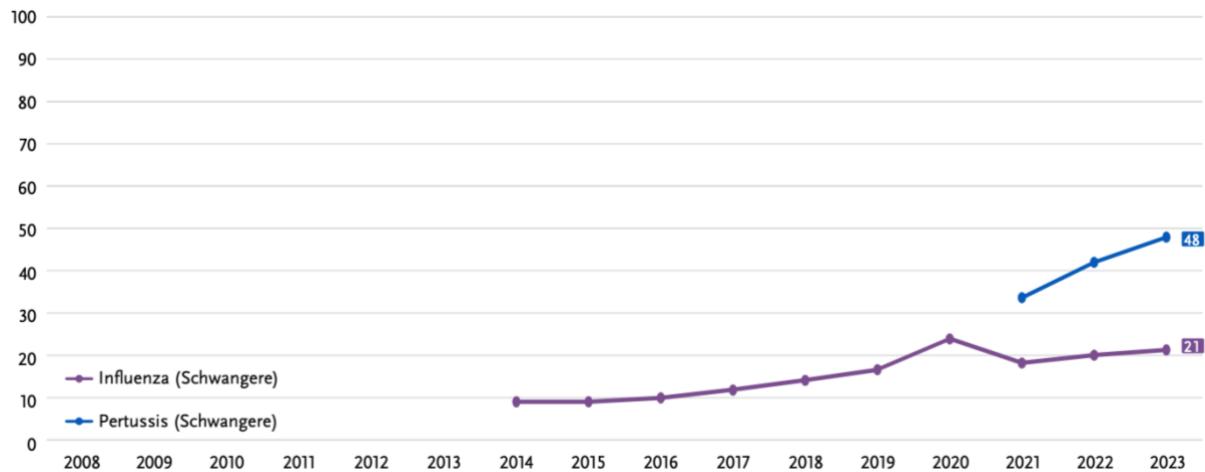


Abbildung 6: Deutschlandweite Inanspruchnahme von Influenza- und Pertussisimpfung im Zeitraum 2008 bis 2023 bei Schwangeren.

Abbildung entnommen aus dem epidemiologischen Bulletin 50/2024 des RKIs (RIECK et al., 2024)

Die Impfung schützt sowohl die werdende Mutter und den Fötus als auch nach der Geburt das heranwachsende Kind (PERRETT, NOLAN, 2017). Erkrankt eine Schwangere an Keuchhusten, kann dies zu vorzeitigen Wehen und Frühgeburt führen. Außerdem haben Säuglinge, die jünger als drei Monate sind und an Keuchhusten erkranken, ein hohes Risiko für Komplikationen (VYGEN-BONNET et al., 2020). Dazu gehören Atemaussetzer, Lungenentzündung und als schwerste Komplikation der Tod (STIKO, 2020). Im Jahr 2022 lag die bundesweite Impfquote von schwangeren Frauen bei 48% (RIECK et al., 2024).

Wie bereits unter **6.1.7** beschrieben, gibt es mehrere Kombinationsimpfstoffe, die unter anderem vor Pertussis schützen. Die Impfstoffe Covaxis und Repevax sind seit 2020 für die Impfung im zweiten und dritten Trimenon zugelassen. Für die Impfstoffe Boostrix und Boostrix-Polio liegt bisher eine Zulassung für die Impfung im dritten Trimenon vor (STIKO, 2020). Laut der Fachinformation der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK), die Boostrix und Boostrix-Polio produzieren, sind ihre Impfstoffe auch für die Impfung im zweiten Trimenon zugelassen (GLAXOSMITHKLINE, 2023a, b). Immer mehr Studien belegen die Sicherheit und Wirksamkeit der in **Tabelle 4** aufgelisteten Impfstoffe, auch im Hinblick auf die Verwendung während einer Schwangerschaft. Boostrix zeigte hierbei eine Wirksamkeit von 90% und eine Wirksamkeit in der Reduktion von Todesfällen durch B.p in Neugeborenen von 95% (MAZZILLI et al., 2018).

Es hat sich gezeigt, dass Ak gegen B.p kurzlebig sind und die Immunität nach der Impfung rasch abnimmt (ABU-RAYA et al., 2022). Deshalb ist es wichtig, sowohl den richtigen Zeitpunkt der pränatalen Impfung einzuhalten als auch bei möglichst jeder Schwangerschaft zu impfen, auch wenn eine vorangegangene Schwangerschaft mit Impfung erst wenige Monate zurückliegt (BECKER-DREPS et al., 2018). Es wird auch den Frauen, die kurz vor oder nach Beginn der Schwangerschaft eine Impfung gegen B.p erhalten haben, empfohlen eine Auffrischimpfung im dritten Trimenon (PERRETT, NOLAN, 2017; SMALLenburg et al., 2014; SWITZER et al., 2019).

Gall et al. zeigten in ihrer Studie 2011 signifikant höhere Ak-Level im Nabelschnurblut von Kindern, dessen Mütter eine Pertussis-haltige Impfung vor oder während der Schwangerschaft erhalten haben im Vergleich zu denen ohne Impfung in der Vorgesichte (GALL et al., 2011). Auch ohne Impfung werden Ak von der Mutter über die Plazenta auf das Ungeborene übertragen. Nur reichen hierbei meist die Ak-Level nicht aus, um das Neugeborene durch Leihimmunität zu schützen (RÖBL-MATHIEU et al., 2021; VYGEN-BONNET et al., 2020). Außerdem nehmen die mütterlichen Ak im kindlichen Blut nach Schwangerschaften ohne Impfung in den ersten sechs Lebenswochen schneller ab und nach vier Monaten konnten keine maternalen Ak im kindlichen Blut mehr nachgewiesen werden (VAN SAVAGE et al., 1990). Auch die IgA in der Muttermilch waren bei Müttern ohne vorherige Impfung geringer als die von geimpften (ABU RAYA et al., 2014b). Dementsprechend waren die Kinder ohne Impfung in der Schwangerschaft nach vier Monaten nicht mehr gegen B.p geschützt (BAXTER et al., 2017; LADHANI et al., 2015).

Durch eine pränatale Impfung kann die Häufigkeit einer B.p Infektion bei Säuglingen um bis zu 43% reduziert werden (BECKER-DREPS et al., 2018). Ziel einer Auffrischimpfung während der Schwangerschaft ist es, den Ak-Titer gegen das PT zu erhöhen, um einen Schutz des Neugeborenen zu gewährleisten. Studien haben gezeigt, dass eine Auffrischimpfung zu hohen Ak-Levels im mütterlichen und kindlichen Blut führt (HARDY-FAIRBANKS et al., 2013). Bei ausreichend hohen Ak-Konzentrationen im mütterlichen Blut werden die IgG-Ak über die Plazenta und die Nabelschnur auf das Kind übertragen und verleihen ihm eine Leihimmunität, bis eine aktive Impfung im Alter von sechs bis acht Wochen möglich ist (GONIK et al., 2005; HEALY et al., 2004; SHAKIB et al., 2010; SMALLENBURG et al., 2014).

### 6.2.3 Risiken durch eine Pertussis-Impfung während der Schwangerschaft

Vygen-Bonnet et al. haben in ihrer Studie 2020 gezeigt, dass es durch die Pertussis-Impfung kein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren gibt. Lediglich die Zahlen für Fieber und Chorioamnionitis waren bei geimpften Schwangeren im Vergleich zu Nichtgeimpften erhöht (VYGEN-BONNET et al., 2020). Die Zahl an Folgeerkrankungen und Komplikationen einer Chorioamnionitis, wie Frühgeburtlichkeit oder die Notwendigkeit der Aufnahme des Neugeborenen auf die Kinderintensivstation, war bei geimpften Schwangeren in dieser und in weiteren Studien nicht erhöht (DECKER, EDWARDS, 2021; VYGEN-BONNET et al., 2020).

Mehrere Studien (MUNOZ et al., 2014; SEBGHATI, KHALIL, 2021; VYGEN-BONNET et al., 2020) haben gezeigt, dass die Zahl der Schwangeren, die nach einer Pertussis-Impfung Fieber bekommen, sehr gering ist. 0,3% bis 3% aller mit Boostrix oder Repevax geimpften Frauen zeigten eine Impfreaktion mit Fieber (MUNOZ et al., 2014). Pro 100.000 geimpfte Schwangere ist mit sechs Fieberreaktionen zu rechnen (VYGEN-BONNET et al., 2020). Es gibt keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Totgeburten, Frühgeburten, neonatalen Todesfällen, niedrigem Geburtsgewicht oder kindlichen

Fehlbildungen und einer Tdap- oder Tdap-IPV-Impfung während der Schwangerschaft (DONEGAN et al., 2014; KHARBANDA et al., 2014).

Für die unerwünschten Ereignisse Neugeboreneseptis und Aufnahme auf die neonatale Intensivstation konnte gezeigt werden, dass Kinder von ungeimpften Müttern häufiger diese Ereignisse erleiden als Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit einem Pertussis-haltigen Impfstoff geimpft wurden (STIKO, 2020).

#### 6.2.4 Auswirkungen der Impfung auf die Schwangerschaft

Es dauert etwa zwei Wochen, bis die Immunantwort des Körpers auf die Impfung ihr volles Potenzial erreicht hat (BECKER-DREPS et al., 2018). Dementsprechend ist der beste indirekte Impferfolg beim Neugeborenen zu erwarten, wenn die Mutter zwei oder mehr Wochen vor der Geburt geimpft wurde.

Der Impferfolg einer Auffrischimpfung während der Schwangerschaft zeigt sich in einer Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung um 91% bis 94% und einer Reduktion der Mortalität des Neugeborenen an einer Pertussisinfektion um 95% (VYGEN-BONNET et al., 2020). Auch die Einweisung der Neugeborenen auf die Intensivstation ist bei Müttern, die während der Schwangerschaft gegen Pertussis geimpft wurden, seltener als bei Frauen ohne Impfung in der Schwangerschaft (BERENSON et al., 2016; WINTER et al., 2017), ebenso wie eine Erkrankung an Neugeborenenseptis (VYGEN-BONNET et al., 2020).

Die Pertussis-Erkrankungsrate war in der Studie von Becker-Dreps et al. bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft worden waren, um 43% niedriger als bei Kindern von Müttern, die nicht oder weniger als zwei Wochen vor oder nach der Geburt geimpft worden waren. Auch die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Keuchhusteninfektion sank um 68% (BECKER-DREPS et al., 2018). Winter et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei Säuglingen mit Keuchhusten, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Tdap-Impfung erhalten hatten, das Risiko einer Krankenhouseinweisung und einer Aufnahme auf die Intensivstation signifikant geringer war und die Verweildauer im Krankenhaus kürzer war (WINTER et al., 2017). Säuglinge von geimpften Müttern mussten nicht intubiert werden und keines verstarb. Die Wirksamkeit der Impfung während der Schwangerschaft zur Vermeidung einer Hospitalisierung des Säuglings wegen Pertussis betrug in dieser Studie 72% (WINTER et al., 2017).

Wie in **Abbildung 7** dargestellt, zeigten Smallenburg et al., dass eine hohe Korrelation zwischen den Ak-Leveln im maternalen Blut zu den IgG-PT-Leveln des Neugeborenen besteht, was die Indikation zur Impfung im dritten Trimenon nochmals unterstreicht und sinnvoll erscheinen lässt. In Übereinstimmung damit fanden Becker-Dreps et al. heraus, dass Kinder, deren Mütter vor der 27. SSW geimpft wurden und bei denen keine Frühgeburt auftrat, kein verminderter Risiko einer Keuchhustenerkrankung im Vergleich zu ungeimpften Mutter-Kind-Paaren aufwiesen (BECKER-DREPS et al., 2018).

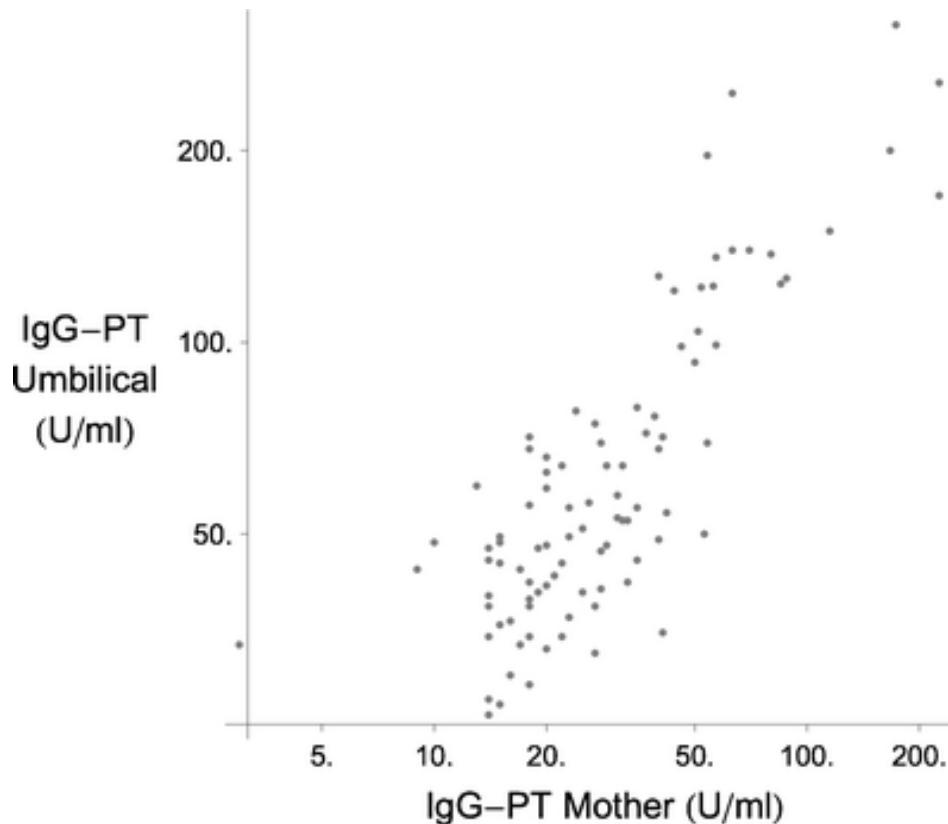


Abbildung 7: Korrelation der IgG-PT Level aus dem mütterlichen Blut und dem Nabelschnurblut

Auf der x-Achse sind die mütterlichen IgG-PT Level in U/ml in einer nicht-standariserten Folge dargestellt.

Auf der y-Achse sind die IgG-PT Level in U/ml aus dem Nabelschnurblut in einer nicht-standariserten Folge dargestellt.

Daraus ergibt sich ein Linienplot, der den Zusammenhang der IgG-Werte aus dem mütterlichen Blut und dem aus der Nabelschnur darstellt.

IgG-PT, IgG gegen das Pertussis-Toxin; U/ml, Units pro Milliliter

Abbildung entnommen aus Smallenburg et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 (SMALLENBURG et al., 2014)

Auch B. Gonik et al. fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 eine signifikante Korrelation ( $p < 0.001$ ) zwischen maternalen IgG-Ak gegen PT (IgG-PT), FHA (IgG-FHA) und PRN (IgG-PRN) und solchen aus neonatalem Nabelschnurblut (GONIK et al., 2005). Die Halbwertszeit der transplazentaren Anti-Pertussis-Ak beträgt etwa 36 Tage (ABU RAYA et al., 2014a; HEALY et al., 2013) bis 47 Tage (VILAJELIU et al., 2016). Somit nimmt der Schutz des Kindes bis zur eigenen Impfung täglich etwas ab. Healy et al. haben in ihrer Studie die IgG-PT-Spiegel von Kindern gemessen, deren Mütter vor Beginn der Schwangerschaft, im ersten Trimenon oder nach der 20. SSW eine Impfung gegen Pertussis erhalten haben. Das Ergebnis zeigte, dass von allen Neugeborenen diejenigen, deren Mütter ab der 20. SSW geimpft worden waren, am häufigsten einen ausreichend hohen IgG-PT-Level aufwiesen, so dass von einem Schutz bis nach den ersten beiden Lebensmonaten, wenn das Neugeborene geimpft werden kann, ausgegangen werden kann (HEALY et al., 2013).

### 6.3 Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft

Generell sollte jede ABT während der Schwangerschaft oder Stillzeit auf einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung beruhen. Wenn eine ABT nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung als sinnvoll erachtet wird, können Beta-Laktam-Antibiotika, Makrolide, Fosfomycin, Furadoxyl, Metronidazol und Vancomycin eingesetzt werden, da sie in der Schwangerschaft als sicher und wirksam gelten. Tetracycline und Chinolone sollten jedoch während der Schwangerschaft vermieden werden, um mögliche Schädigungen des Kindes zu vermeiden (BOOKSTAVER et al., 2015). Für Cefpodoxim, Ciprofloxacin, Clindamycin, Meropenem und Metronidazol ist die Studienlage zur Verwendung in der Schwangerschaft noch unzureichend, weshalb sie nur als Mittel zweiter Wahl genutzt und bei Fehlen anderer Therapieoptionen gegeben werden sollten. Im Tierversuch konnte jedoch keine Korrelation mit schwerwiegenden Komplikationen oder Erkrankungen festgestellt werden (BOOKSTAVER et al., 2015).

Die häufigsten Ursachen für eine ABT in der Schwangerschaft sind Harnwegsinfektionen, sexuell übertragbare Krankheiten, vorzeitiger Blasensprung und Infektionen der oberen Atemwege. Werden bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft nicht behandelt, kann es zu einer Frühgeburt, niedrigem Geburtsgewicht oder einer Fehlgeburt kommen. Durch eine ABT kann ein Teil dieser Infektionen behandelt und mögliche Folgen verhindert werden. Etwa jede dritte bis vierte schwangere Frau erhält während ihrer Schwangerschaft mindestens ein AB, wobei diese etwa 80% aller Verschreibungen für schwangere Frauen ausmachen (BOOKSTAVER et al., 2015; STOJANOVA et al., 2022).

Nicht alle AB sind in der Schwangerschaft zugelassen, da sie während und nach der Schwangerschaft zu Komplikationen bei Mutter und Kind führen können. Dazu gehören Aminoglykoside und Tetracycline (STOJANOVA et al., 2022). Aber auch zugelassene und „sichere“ AB haben verschiedene Auswirkungen auf das ungeborene Kind, beispielsweise angeborene Fehlbildungen, Asthma, Veränderungen der Darmmikroflora und atopische Dermatitis (BOOKSTAVER et al., 2015).

Da eine bestehende Schwangerschaft in vielen Studien ein Ausschlusskriterium darstellt, liegen hierzu nur relativ wenige Daten vor.

Ein verringertes Geburtsgewicht von durchschnittlich 138 Gramm konnte in Studien in Verbindung mit einer Antibiotikaeinnahme während der Schwangerschaft gebracht werden. Für viele andere Komplikationen und Erkrankungen des Kindes ist die Studienlagen unklar und es liegen unterschiedliche Ergebnisse aus verschiedenen Studien vor (BOOKSTAVER et al., 2015).

Während der Schwangerschaft verändern sich das Plasmavolumen (40–50%), das Blutvolumen (40–50%) und das Gesamtkörperwasser, was zu einer veränderten Verteilung von Arzneimitteln im Körper und damit zu einer veränderten Wirkung führen kann. Außerdem wird die Nierendurchblutung gesteigert, was zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und einer Senkung des Kreatinins führt. Dies führt zu einer schnelleren Elimination von Medikamenten, einschließlich AB, die renal ausgeschieden werden. Außerdem verändert sich die Darmmotilität, was bei oral verabreichten Medikamenten zu einer veränderten Resorption und Bioverfügbarkeit führen kann. Auch der Albuminspiegel und der Plasma-pH-Wert sind während der Schwangerschaft verändert, was zu einer

verminderten Proteinbindung und einer erhöhten Konzentration ungebundener AB führt (BOOKSTAVER et al., 2015). Aufgrund der oben aufgeführten physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft muss bei vielen Medikamenten an eine Dosisanpassung während dieser Zeit gedacht werden (STOJANOVA et al., 2022).

## 6.4 Antenatale Kortikosteroidtherapie bei hohem Risiko einer Frühgeburt

### 6.4.1 Definition und Ätiologie der Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburten werden Schwangerschaften bezeichnet, die vor der 37. SSW enden (EFCNI, INFANTS, 2010). **Abbildung 8** zeigt die Häufigkeit von Frühgeburten in Europa. Deutschland hat mit 8% bis 9% eine recht hohe Frühgeburtenrate (SCHLEUßNER, 2013; SGGG, 2022). Die Häufigkeit aller Frühgeburten ist in Deutschland seit mehr als zehn Jahren stabil, jedoch steigt die Zahl der extremen Frühgeburten (Geburten vor der 28. SSW) um 65% (SCHLEUßNER, 2013).

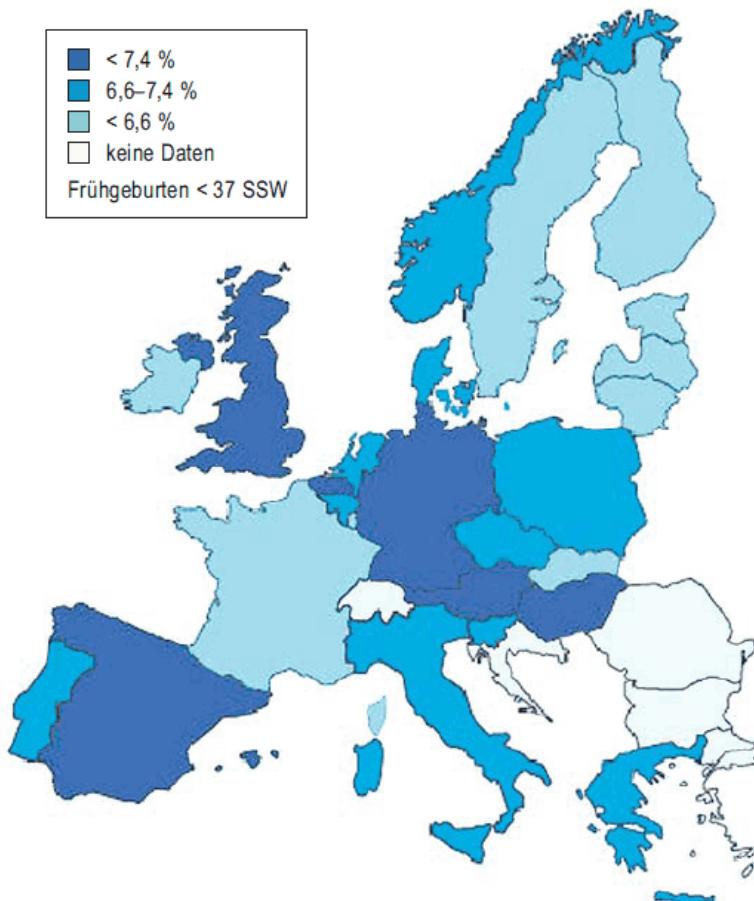


Abbildung 8: Häufigkeit von Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche in Europa

In den verschiedenen Blautönen ist die Häufigkeit in Prozentzahlen von Geburten vor der 37. SSW in Europa dargestellt.

Länder mit >7,4% an Frühgeburten: Brüssel, Deutschland, Spanien, Ungarn, Österreich und das vereinigte Königreich

Länder zwischen 6,6% und 7,4%: Dänemark, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Slowenien und Tschechische Republik

Länder mit < 6,6% an Frühgeburten: Estland, Finnland, Frankreich, Irland, Lettland, Litauen, Schweden und Slowakei

Abbildung entnommen aus Schleußner, E. Dtsch Arztebl Int 2013 (SCHLEUßNER, 2013)

Die Ätiologie der Frühgeburt ist multifaktoriell, wobei mehrere verschiedene pathophysiologische Mechanismen einen gemeinsamen Signalweg („common pathway“) aktivieren, welcher zur Wehentätigkeit und zur Zervixeröffnung führt (EFCNI, INFANTS, 2010; RÖBL-MATHIEU et al., 2021; SGGG, 2022).

Die Risiken, die zu einer Frühgeburt führen, sind in **Abbildung 9** dargestellt. Zusammenfassend können diese Risiken als Komplikationen und Erkrankungen während der Schwangerschaft, Mehrlingsschwangerschaften und genetische Faktoren bezeichnet werden (EFCNI, INFANTS, 2010; SGGG, 2022).

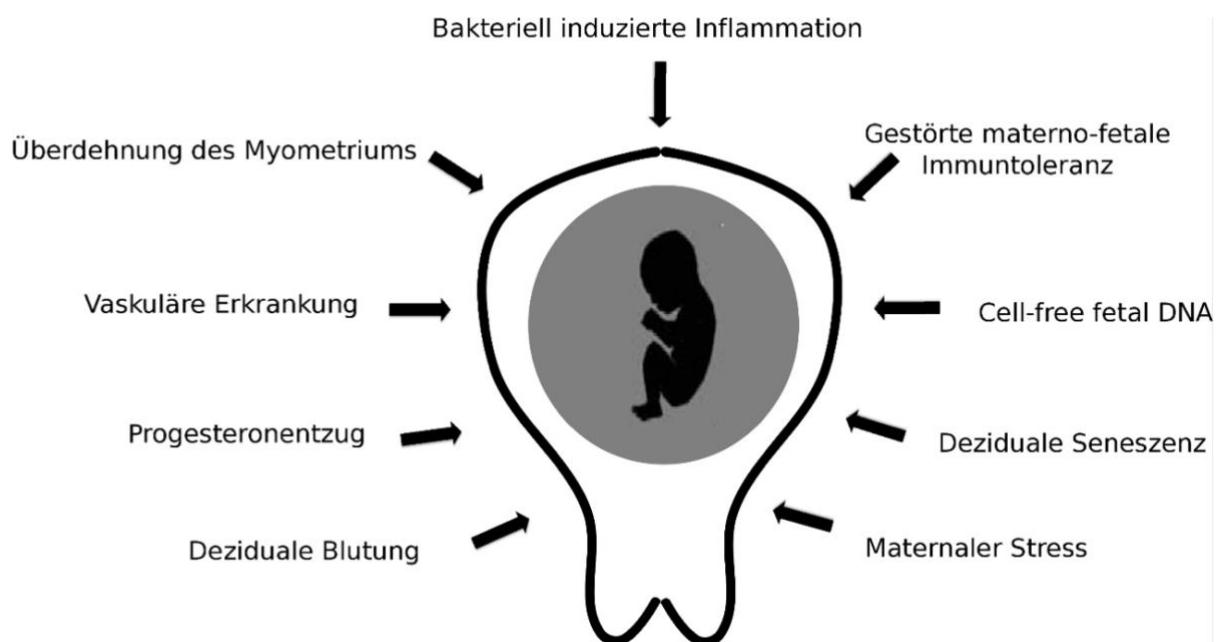


Abbildung 9: Pathophysiologische Faktoren und Risiken einer Frühgeburt

Hier dargestellt sind die acht häufigsten pathophysiologischen Faktoren, die das Risiko einer Frühgeburt erhöhen.

Abbildung entnommen aus der S2k-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt von der DGGG, OEGGG, SGGG. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2022 (SGGG, 2022)

Im Jahr 2010 waren 77% der perinatalen Tode Frühgeborene (SCHLEUßNER, 2013). Im Jahr 2020 betrug die perinatale Mortalität in Deutschland bei extrem Frühgeborenen (< 28. SSW) 35,32%, bei Geburten zwischen der 28. und 31. SSW 7,93% und bei Frühgeburten zwischen der 32. und 36. SSW 1,62% (SGGG, 2022). Damit ist die Sterblichkeit von extrem Frühgeborenen fast 300-mal höher als die der Reifgeborenen, die bei 0,13% liegt (SGGG, 2022).

#### 6.4.2 Indikation und Nutzen der antenatalen Kortisontherapie

Eine antenatale Kortikosteroidtherapie (ANS) während einer Schwangerschaft mit hohem Frühgeburtsrisiko kann die Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen reduzieren (NINAN et al., 2022). Die pränatale Gabe von Kortikosteroiden ist bisher die beste bekannte Möglichkeit, Komplikationen bei Frühgeborenen zu reduzieren und zu verhindern (SEITZ, 2024). Da die ANS zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms (RDS) verabreicht wird, bezeichnet man sie häufig auch als RDS-Prophylaxe.

Studien zeigen, dass Frühgeborene häufig auf Grund eines respiratorischen Problems und zerebralen Blutungen und Schäden versterben (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; SGGG, 2022). Um die Komplikationen für Frühgeborene möglichst gering zu halten, wird bei drohender Frühgeburtlichkeit eine ANS als Therapieoption erwogen. Dabei muss individuell für jede Schwangerschaft der Nutzen der ANS gegen das Risiko von Folgeschäden (vgl. **6.4.4**) abgewogen werden. 2020 wurde ein Cochrane Review veröffentlicht bei dem durch eine ANS die perinatale Mortalität (Relatives Risiko (RR) 0,85, 95%- Konfidenzintervall (KI) 0,77–0,93) sowie die Inzidenz des RDS (RR 0,71, 95%-KI 0,65–0,78) und der intraventrikulären Hirnblutung (IVH) (RR 0,58, 95%-KI 0,45–0,75) gesenkt wurden (MCGOLDRICK et al., 2020).

Die Glukokortikoide der ANS, die über die Plazenta zum Kind gelangen, bewirken eine Reifung des Darms, des Harntrakts und des Lungengewebes. In der Lunge des Ungeborenen wird die fetale Surfactant-Produktion in den Alveozyten und damit die Lungenreife stimuliert (BALLARD, BALLARD, 1995; BERGER et al., 2022; ORGANIZATION, 2022). Durch die angeregte Surfactantproduktion wird das Alveolarepithel mit Surfactant ausgekleidet, was ohne ANS erst etwa ab der 34. SSW der Fall wäre (SEITZ, 2024). Die Surfactantbeschichtung verhindert das Kollabieren der Alveolen und erleichtert die Entfaltung der Lunge bei Geburt (WYNNE et al., 2020). Glukokortikoide reduzieren neben dem RDS-Risiko auch das Risiko von intraventrikulären Blutungen, nekrotisierender Enterokolitis und Sepsis sowie die neonatale Mortalität insgesamt (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; SCHLEUßNER, 2013; WYNNE et al., 2020; YAO et al., 2023).

#### 6.4.3 Dosierung der Wirkstoffe

Für eine suffiziente ANS werden standardmäßig zwei Injektionen von 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden verabreicht (BERGER et al., 2022). Eine andere Möglichkeit ist die Verabreichung von viermal 6 mg Dexamethason intramuskulär im Abstand von je zwölf Stunden. Eine Wiederholung der ANS oder eine Erhöhung der Dosen zeigte in Studien keinen erhöhten Nutzen, sondern eher erhöhte Risiken gegenüber der einmaligen Gabe von insgesamt 24 mg Kortikosterothen (SCHLEUßNER, 2013; SEITZ, 2024; SGGG, 2022).

#### 6.4.4 Risiken und Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer ANS sind eine Wachstumsrestriktion des Neugeborenen, neurosensorische Entwicklungsstörungen (vor allem bei Geburt nach der 37. SSW), mentale Beeinträchtigungen, Verhaltensstörungen und vermehrte postpartale Hypoglykämien (NINAN et al., 2022; SGGG, 2022). Bei späten Frühgeburten oder Geburten nahe am errechneten Termin treten die negativen Ereignisse der ANS gehäuft auf. Etwa 40% aller Schwangerschaften mit ANS entbinden nach der 37. SSW und die ANS wäre somit nicht notwendig gewesen (NINAN et al., 2023). Vor allem bei einer erneuten Kortikoidgabe nach der 29. SSW nehmen die negativen Effekte zu, ohne dass eine Verbesserung des Outcomes bei der Geburt zu verzeichnen ist (SGGG, 2022). In den ersten zwölf Lebensmonaten erkranken Kinder, bei denen während der Schwangerschaft Kortikosteroide verabreicht wurden, häufiger an schweren Infektionen, Sepsis, Pneumonie und akuter Gastroenteritis als Kinder, bei denen während der Schwangerschaft keine Kortikosteroide verabreicht wurden (YAO et al., 2023). Bei extremer Frühgeburtlichkeit überwiegen die protektiven Vorteile der ANS und die Risiken neurologischer Entwicklungsstörungen werden durch die ANS reduziert (NINAN et al., 2022; ZEPHYRIN et al., 2013).

Das Timing der ANS sollte mit Bedacht gewählt sein. Die Mortalität und Morbidität des Neugeborenen wird durch die Gabe von Glukokortikoiden nur in einem Intervall von 24 Stunden bis sieben Tagen optimal gesenkt (BERGER et al., 2022). Wird die ANS zu früh verabreicht und die Schwangerschaft dauert noch länger an, wird das Risiko für Hirnblutungen sogar erhöht (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; LIEBOWITZ, CLYMAN, 2016; SGGG, 2022; WYNNE et al., 2020).

Bei späten Frühgeburten zwischen der 34. und 36. SSW und termingerechten Entbindungen sollte von einer ANS abgesehen werden, da die negativen Folgen und Risiken durch Studien noch nicht vollständig erfasst sind und von einem schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen wird (ASZTALOS et al., 2022; ZEPHYRIN et al., 2013).

### 6.5 Fragestellung der Arbeit

Es ist bekannt, dass sowohl die Gabe von AB als auch Kortikosteroiden die Impfreaktion, einschließlich der Tdap-Impfung, abschwächen können (HAGAN et al., 2019; WIEDERMANN et al., 2016b). Vor allem bei der Grundimmunisierung von Kindern wird dies beobachtet (CHAPMAN et al., 2022). Zudem wirken Kortikosteroide immunsuppressiv (CROWE et al., 1999; YAO et al., 2023). Allerdings ist noch unklar, wie sich solche Faktoren während der Schwangerschaft auf die mütterliche Immunantwort und die plazentare Übertragung von Ak auswirken. Derzeit gibt es hierzu nur wenige Daten, obwohl dies wichtige Informationen sind, die die klinische Praxis erheblich beeinflussen könnten.

Das Ziel der Dissertation ist es, eine optimale Betreuung von Schwangeren zu gewährleisten und den bestmöglichen Schutz für die Neugeborenen zu bieten. Hierbei könnte ein besseres Verständnis der

Zusammenhänge von großem Nutzen sein und dabei helfen den Nestschutz des Neugeborenen gezielter einzuschätzen und zu optimieren.

Diese Arbeit untersucht die potenziellen Einflussfaktoren auf den Impferfolg der antepartalen Pertussisimpfung und bewertet deren Bedeutung für Mutter und Kind. Dabei stehen folgende Fragestellungen im Mittelpunkt:

1. Beeinflussen eine ABT oder eine ANS während der Schwangerschaft die Wirksamkeit der Pertussisimpfung?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem IgG-Spiegel im Blut der Mutter und dem der Nabelschnur?
3. Welche weiteren Faktoren bewirken eine Veränderung der Ak-Level gegen B.p?
4. Wie viele Tage nach der Impfung werden bei Geburt die höchsten Ak-Spiegel im Nabelschnurblut erreicht?

## 7. Patientenkollektiv, Material und Methodik

### 7.1 Patientenkollektiv

#### Patienten

In den Jahren 2023 und 2024 wurden insgesamt 50 Frauen in die Studie eingeschlossen, die während ihrer Schwangerschaft eine Pertussis-Impfung erhielten und in der Frauenklinik des UKS entbunden haben.

Alle Frauen wurden vor der Blutentnahme durch das Studienteam mündlich aufgeklärt, erhielten den Aufklärungsbogen und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie (siehe 7.2).

Die **Einschlusskriterien** für die Teilnahme an der Studie waren wie folgt:

- Patientinnen ab der 20+0 SSW
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Alter > 18 Jahre
- Entbindung in der Frauenklinik des UKS
- Pertussisimpfung während der Schwangerschaft

Die **Ausschlusskriterien** für die Teilnahme an der Studie waren wie folgt:

- Keine Pertussisimpfung während der bestehenden Schwangerschaft
- Alter < 18 Jahre
- Laufende immunsuppressive Therapie
- Schwangere mit erworbenen oder angeborenen Immundefiziten und -defekten

**Ausschlusskriterien** während der laufenden Studie/Untersuchung:

- Wunsch nach Ausschluss/ Abbruch der Studie
- Intrauteriner Fruchttod
- Totgeburt
- Fehlgeburt
- Frühgeburt vor oder weniger als zehn Tage nach der Pertussisimpfung
- Schwerwiegende Erkrankung während der Schwangerschaft

Die folgenden Informationen wurden von jeder schwangeren Frau gesammelt:

- Informationen zur Mutter:
  - Größe und Gewicht bei Geburt des Kindes
  - Body Mass Index (BMI) in  $\frac{kg}{m^2}$
  - Geburtsdatum und Alter bei Entbindung
  - Vorerkrankungen
- Informationen zur Schwangerschaft:
  - Zahl der Gravidität und Parität
  - Antibiotikaeinnahme, Dauer und Grund während der Schwangerschaft
  - Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft
  - Therapien während der Schwangerschaft
  - Durchführung und Datum einer ANS
  - Datum der Pertussisimpfung
  - Datum des errechneten Geburtstermins
  - Einlings-/ Mehrlingsschwangerschaft
- Informationen zur Geburt
  - Geschlecht des Neugeborenen
  - Geburtsmodus
  - Datum der Geburt
  - Gestationsalter (SSW) bei Geburt

### **Pertussisimpfung**

Alle Patientinnen erhielten während ihrer aktuellen Schwangerschaft eine Auffrischimpfung gegen Keuchhusten. Diese Impfung konnte beim niedergelassenen Hausarzt, Gynäkologen oder bei uns in der Klinik durchgeführt werden. Wurde die Impfung nicht in unserem Haus durchgeführt, haben wir die Daten aus dem Mutterpass oder Impfpass übernommen. Es wurden die Impfstoffe Boostrix®, Repevax® und TetraVac® verwendet. Die Impfung wurde zwischen der 20. und der 38. SSW durchgeführt.

### **Antibiotikatherapie**

Die meisten Patientinnen erhielten ihre ABT am UKS. In den selten Fällen einer ambulanten ABT oder einer Vorbehandlung in einem anderen Krankenhaus haben wir die Information über das verwendete Antibiotikum, Grund und Dauer der Therapie aus den Arztbriefen entnommen.

### **Antenatale Kortikosteroidtherapie**

Bei allen Patientinnen aus der Studie, bei denen eine ANS während ihrer Schwangerschaft durchgeführt wurde, wurde diese Therapie am UKS gemacht. Somit war vom Stationsteam in den jeweiligen elektronischen Patientenakten der genaue Zeitpunkt der ANS dokumentiert. Im Nachhinein konnten wir so die genauen Daten in unsere Studiendatenbank aufnehmen.

Bei jeder ANS wurde der Nutzen von dem einhergehenden Risiko abgeschätzt und die Therapie für sinnvoll und klinisch notwendig erachtet.

## **7.2 Studiendesign und Methodik**

Bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive monozentrische Querschnittsstudie zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Tdap-Impfung während der Schwangerschaft. Dazu wurde postpartal eine venöse Blutprobe aus der frischen Nabelschnur, sowie eine Blutprobe aus einer Armvene der Mütter entnommen. Da die Nabelschnur kindliches Blut enthält, konnte auf diese Weise eine Blutentnahme beim Neugeborenen vermieden und dennoch die Ergebnisse des kindlichen Blutes ausgewertet werden.

Durchführungsort der Studie war die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS). Im Zeitraum von Mai 2023 bis Januar 2024 wurden 155 Proben gesammelt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes im Jahr 2023 (Kennnummer: 65/23) genehmigt und alle teilnehmenden Mütter haben nach ausführlicher mündlicher Aufklärung über die Studie und deren Ablauf schriftlich in die Teilnahme an der Studie eingewilligt. Bei Einwilligung der Schwangeren wurden Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung und die Patienteninformation ausgehändigt, ausgefüllt und unterschrieben. Die Originale der schriftlichen Einverständniserklärungen wurden gesammelt und klinikintern aufbewahrt. Alle Teilnehmerinnen wurden darüber aufgeklärt, dass sie ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen können, ohne dass dies negative Konsequenzen oder Einfluss auf ihre Behandlung hat.

Es wurden keine Maßnahmen zur geplanten Behandlung hinzugefügt, verändert oder weggelassen, sondern lediglich postpartal die Blutproben entnommen. Anschließend wurde analysiert, welche Therapien während der SS durchgeführt wurden und ob ein möglicher Zusammenhang zwischen den gewonnenen Ergebnissen der Blutproben und den durchgeführten Behandlungen besteht. Keine Betreuung einer Schwangeren wurde zugunsten der Studie verändert.

Der primäre Endpunkt war die postpartale Bestimmung der IgG-PT mittels CLIA, da diese als der derzeit sicherste serologische Marker für eine passive Immunisierung gelten (HEALY et al., 2013). Die Messung erfolgte sowohl in maternalen als auch in kindlichen Blutproben, die möglichst zeitnah nach der Geburt entnommen wurden.

Zusätzlich wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den gemessenen IgG-PT-Werten und bestimmten Einflussfaktoren während der Schwangerschaft untersucht. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf der Gabe einer ABT sowie einer ANS während der Schwangerschaft.

## 7.3 Probensammlung

Aseptische venöse Blutproben wurden am Tag der Entbindung aus der Nabelschnur mit einer Serumgel- und EDTA-Monovette entnommen. Hierbei verwendeten wir die Kanüle Eclipse G21 (0,8x25mm) der Firma Becton Dickinson GmbH, eine S-Monovette EDTA K3E/2,7ml (Milliliter) und eine S-Monovette Lithium Heparin LH, 4,7ml der Firma SARSTEDT AG & Co. KG.

Den Probandinnen wurde aus einer Armvene eine venöse Blutprobe am Tag der Geburt oder am Folgetag unter sterilen Bedingungen entnommen. Hierfür wurden die gleichen S-Monovetten, sowie das Safety-Multifly®-BKF-Set 21G der Firma SARSTEDT AG & Co. KG verwendet.

Die Blutproben wurden bis zu 20 Stunden im Kühlschrank bei +4° Celsius gelagert. Die Lithium-Heparin Monovetten wurden in einer Hettich Rotixa/RP Zentrifuge bei 4° Celsius und 3000 Umdrehungen pro Minute für zehn Minuten zentrifugiert und der Überstand aliquot in je drei 2 ml Cryo.s Freezing Tubes der Marke Greiner Bio-One GmbH mit einer Pipette der Marke Eppendorf Research® überführt. Sowohl die EDTA-Röhrchen als auch die Cryo.s Freezing Tubes wurden bis zur Analyse in einem Ultratiefkühlschrank der Firma Thermo Fischer Scientific Inc. (Model: 906) bei -20° Celsius gelagert.

Die Bestimmung der Serum-IgG-Werte erfolgte mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) im LIAISON®XL -Analysator der Firma DiaSorin nach Herstellerangaben im serologischen Labor des Instituts für medizinische Mikrobiologie des UKS (siehe **Punkt 7.4.3**).

## 7.4 Klinisch-chemische Analyse

Um einen Schutz vor einer Infektion mit B.p nachzuweisen, erfolgt eine Bestimmung der IgG-Titer im Serum. Hierzu wird insbesondere das IgG-PT verwendet, da es einerseits als Antigen in den Impfungen verwendet wird (siehe **6.1.7**) und andererseits, im Gegensatz zu vielen anderen Virulenzfaktoren des B.p, eine hohe Spezifität aufweist und keine signifikante Kreuzreakтивität in der Serumdiagnostik zeigt (FEDELE et al., 2018; S.P.A., 2023).

In den meisten Fällen erfolgt der Nachweis der Ak gegen B.p mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA). In jüngster Zeit haben CLIA jedoch aufgrund ihrer Linearität, höheren Spezifität und des breiten dynamischen Bereichs immer mehr an Bedeutung gewonnen (DE ORY et al., 2015; FEDELE et al., 2018; HAYWOOD et al., 2014). Mitunter deshalb wurde der CLIA als Analysemethode für die unsere Studie ausgewählt.

Bei der Auswertung der Ak-Messungen ist zu berücksichtigen, dass eine Differenzierung der Immunreaktion gegen eine Infektion oder eine Impfung nicht möglich ist. Dementsprechend kann eine Pertussis-Infektion in naher Vergangenheit unsere Ergebnisse bezüglich der Immunantwort auf die Impfung beeinträchtigen (FEDELE et al., 2018).

#### 7.4.1 Chemilumineszenz-Immunoassay

Das Nachweisprinzip eines CLIA ist ähnlich zu dem eines ELISAs. Beim CLIA wird die Menge an Ak durch Licht einer speziellen Wellenlänge gemessen, das bei einer chemischen Reaktion entsteht. Als Chemilumineszenz-Substrat wird Isoluminol, Luminol oder ein Derivat dieser eingesetzt (DEVI et al., 2022). Isoluminol reagiert mit Wasserstoffperoxid und einem Katalysator und erzeugt dadurch ein Lumineszenzsignal (CHEN et al., 2018; COVIDKITS, 2023). Die hierbei am häufigsten verwendeten Enzymmarker sind Meerrettichperoxidase (HRP) und alkalische Phosphatase (ALP) (DEVI et al., 2022; WANG et al., 2012).

Im Vergleich zum ELISA-Test weist der CLIA in Studien mit Masern-IgG und -IgM eine höhere Sensitivität von 92% bis 97,2% sowie eine Spezifität von 92,9% bis 100% auf (DE ORY et al., 2015; HAYWOOD et al., 2014). Dabei stieg die Spezifität auf 100% an, als die Abweichungen mittels indirekte Immunfluoreszenz (IIF) bewertet wurden, während die Sensitivität auf 95,5% zurückging (DE ORY et al., 2015).

Die Nachweisempfindlichkeit der CLIA- und Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)-Technik liegt messtechnisch über der von ELISAs und Enzyme-linked fluorescence Assays (ELFA) (CHANG et al., 2020; FEDELE et al., 2018).

Für einen quantitativen Nachweis der IgG-PT wird ein indirekter CLIA in Form eines 2-Schritt-Assays verwendet (S.P.A., 2011; S.P.A., 2023). Die Schrittabfolge des CLIA ist in **Tabelle 6** und **Abbildung 10** dargestellt.

Ausgangssituation	Die Festphase aus Magnetpartikeln ist mit Pertussistoxin (PT) beschichtet und monoklonalen Mausantikörper gegen humanes IgG sind mit Isoluminol-Antikörperkonjugat konjugiert.
Vorgang 1	Während der ersten Inkubation binden sich die vorhandenen Antikörper gegen PT an die Festphase.
Vorgang 2	Das ungebundene Material wird in einem Waschzyklus von der Oberfläche entfernt
Vorgang 3	Während der zweiten Inkubation reagiert der monoklonale Mausantikörper mit humanem IgG-PT, das bereits an den Magnetpartikeln gebunden ist
Vorgang 4	Das ungebundene Material wird in einem Waschzyklus von der Oberfläche entfernt
Vorgang 5	Die Starterreagenzien werden hinzugefügt und die Lichtreaktion (Chemilumineszenz) gestartet.
Messung	Die Menge des Isoluminol-Antikörperkonjugats wird in Form eines Lichtsignals mit einem Photomultiplier in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen und zeigt die Anwesenheit oder Abwesenheit von IgG-PT in der gemessenen Probe an.

Tabelle 6: Schrittabfolge des indirekten Chemilumineszenz-Immunoassays

Der Ablauf eines CLIA ist in dieser Abbildung in sieben Punkte unterteilt. Beginnend mit der Ausgangssituation bis zur eigentlichen Messung im Punkt 7 der Ak, die in der gemessenen Probe enthalten sind. Im ersten und dritten Vorgang wird die Probe inkubiert, jeweils nach der Inkubation werden die ungebundenen Materialien von der Oberfläche durch einen Waschzyklus entfernt.

Ak. Antikörper; CLIA, Chemilumineszenz-Immunoassay; IgG, Immunglobulin G; IgG-PT, IgG gegen das Pertussis-Toxin; PT, Pertussis-Toxin; RLU, relativen Lichteinheiten

Tabelle erstellt nach DiaSorin LIAISON® (S.P.A., 2023)

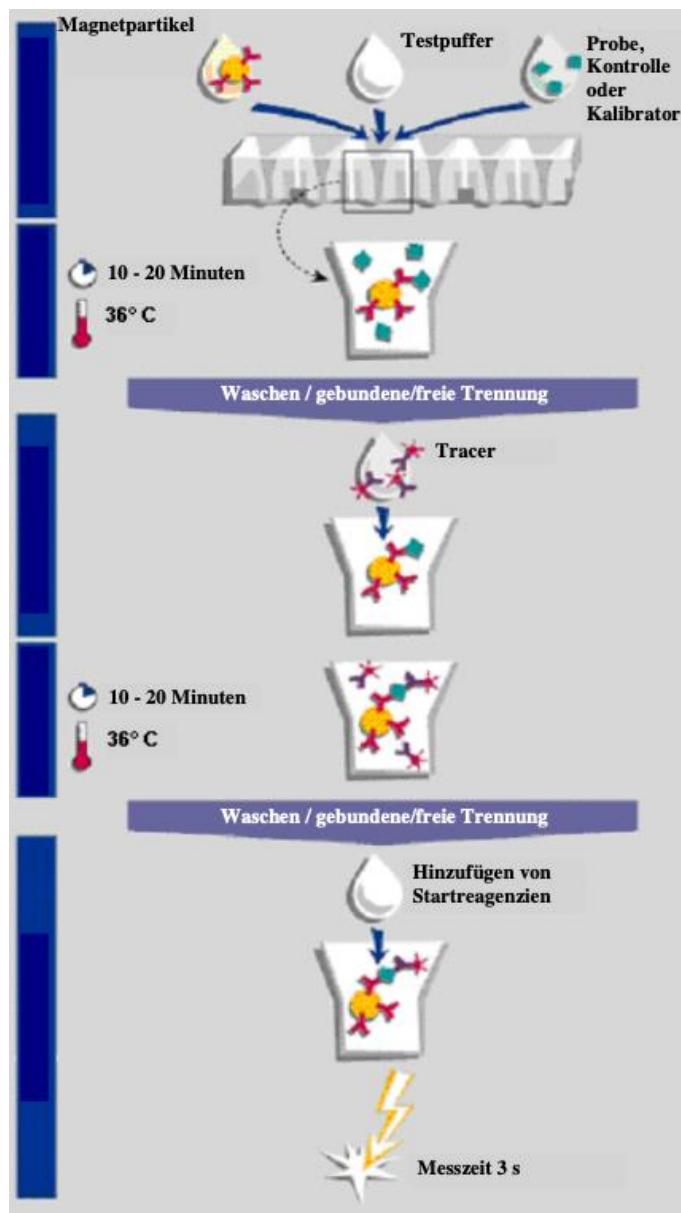


Abbildung 10: Ablaufs eines 2-Schritt-Assays

In der Abbildung wird in sieben Schritten der Ablauf eines 2-Schritte-Assays eines CLIA's bildhaft dargestellt.

Begonnen wird in mit der Ausgangssituation, in der zu der Festphase aus Magnetpartikeln mit Antikörpern der Testpuffer und die Probe, Kontrolle oder der Kalibrator hinzugegeben werden. Die Abschnitte zwei und fünf sind jeweils Inkubationen bei 36° Celsius für 10 bis 20 Minuten. Nach der Inkubation gibt es beide Male einen Waschzyklus, um die gebundenen Teile von den freien zu trennen. Nach dem ersten Waschzyklus wird im Abschnitt vier der Tracer hinzugefügt. Zuletzt findet die eigentliche Messung statt, bei der die Startreagenz hinzugefügt wird und die entstandenen Lichtsignale drei Sekunden gemessen werden.

CLIA, Chemilumineszenz-Immunoassay

Abbildung entnommen aus dem DiaSorin LIAISON® Benutzerhandbuch (S.P.A., 2011)

Nach Abschluss des letzten Waschzyklus wird das Reaktionsmodul in die Messkammer eingebracht und die eigentliche Messung beginnt. Sobald die erste Kavität des Moduls unter dem Injektionskopf positioniert ist, wird die Starterreagenz 1 in diese Kavität appliziert. Nach einer Pumpenverzögerung von 2,55 Sekunden wird die Starterreagenz 2 eingebracht, wodurch die Chemilumineszenz-Reaktion gestartet wird. Im Anschluss wird das Messsignal nach einer Wartezeit von 0,1 Sekunden über einen Zeitraum von drei Sekunden aufgenommen (S.P.A., 2011).

Die Messfunktion erfolgt durch die Messung des chemisch erzeugten Lichts mit einem hochempfindlichen Photomultiplier (PMT) in einer Messkammer. Die Messkammer ist gegen alle äußeren Lichteinflüsse hermetisch abgedichtet.

Der lineare Messbereich des Geräts erstreckt sich auf Wellenlängen zwischen 300 und 650 Nanometer (nm), wobei die maximale Chemilumineszenzstrahlung bei einer Wellenlänge von 420 nm auftritt (S.P.A., 2011).

Der PMT agiert als Hochgeschwindigkeits-Photonenzähler, wobei die erzeugten Impulse durch einen schnellen elektronischen Verstärker erhöht werden.

Anstelle der Anzahl der erfassten Impulse dienen relative Lichteinheiten (RLU) als Maßeinheit. Durch Multiplikation mit einem RLU-Faktor werden Unterschiede in der PMT-Empfindlichkeit ausgeglichen, was die Präzision der Ergebnisse erhöht (S.P.A., 2011).

#### 7.4.2 Das LIAISON® Diagnostiksystem

Das LIAISON® Diagnostiksystem misst als In-vitro-Diagnostik Chemilumineszenzen in Form eines CLIA (S.P.A., 2011). Für das LIAISON®XL CLIA-Gerät von DiaSorin können Humanserum oder -plasma verwendet werden. Dabei sind die Antikoagulantien Natriumcitrat, Kalium-EDTA und Lithium-Heparin getestet und zugelassen (S.P.A., 2023).

Das Gerät misst die IgG-PT-Ak der Proben und berechnet automatisch die Konzentration der Ak in Internationalen Units pro Milliliter (IU/ml). Das Bestimmungsintervall, innerhalb dessen das Gerät die Ak-Zahl bestimmt, liegt zwischen 10 und 140 IU/ml (S.P.A., 2023).

Ab einem IgG-Messwert > 40 IU/ml geht der Hersteller von einem Kontakt zu B.p beziehungsweise zu dem PT (auch Inhaltsstoff der Impfungen (siehe **6.1.7**)) aus (S.P.A., 2023). Deshalb nehmen wir ab IgG-PT-Werten von > 40 IU/ml einen Schutz gegen Keuchhusten an.

In Kontrollstudien, in denen potenziell störende Substanzen oder Bedingungen untersucht wurden, konnte kein Einfluss der zugelassenen Antikoagulanzien (siehe oben) auf die Leistungsfähigkeit des Tests festgestellt werden. Dies gilt auch bei Hämolyse (bis zu 10 mg/mL Hämoglobin), Lipämie (bis zu 30 mg/mL Triglyceride) oder Bilirubinämie (bis zu 0,2 mg/mL Bilirubin). Des Weiteren wurden Proben zur Bestimmung von Kreuzreaktivitäten durchgeführt, um die Möglichkeit einer fehlerhaften Diagnose und Therapie aufgrund falsch-positiver Testergebnisse auszuschließen. Die Ergebnisse dieser Studie sind in **Tabelle 7** veranschaulicht (S.P.A., 2023).

Klinischer Zustand	Anzahl der erwarteten negativen Proben	LIAISON® - positive oder intermediäre Ergebnisse
hCMV-Antikörper	5	0
<i>Chlamydia-pneumoniae</i> -IgG-Antikörper	6	0
Parvovirus-B19-IgG-Antikörper	6	0
Parainfluenza-1,2,3-Antikörper	2	0
Influenza-A/B-Antikörper	6	0
EBV-Antikörper	5	0
Adenovirus-Antikörper	7	0
<i>Toxoplasma-gondii</i> -IgG-Antikörper	5	0
RSV-Antikörper	6	0
Rheumafaktor (Anti-Fc-Immunglobulin)	6	0
Antinukleäre Antikörper (ANA)	5	0
Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)	8	0
<i>Mycoplasma-pneumoniae</i> -IgG-Antikörper	5	0
<i>Treponema-pallidum</i> -Antikörper	6	0
Gesamt	78	0

Tabelle 7: Ergebnisse der Kreuzreaktivitätsstudie

In der Tabelle wird gezeigt, dass zwischen dem IgG-PT und den oben aufgelisteten 14 Antikörpern keine Kreuzreaktivität besteht, da keine der negativ erwarteten Proben positiv vom Gerät ausgewertet wurde.

ANA, Antinukleäre Antikörper; EBV, Epstein-Barr-Virus; HAMA, Humane Anti-Maus-Antikörper; hCMV, humanes Cytomegalievirus; IgG-PT, Immunglobulin G gegen das Pertussis Toxin; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus

Tabelle entnommen aus der DiaSorin LIAISON® Gebrauchsanweisung (S.P.A., 2023)

Die Kontrolle des LIAISON®XL Diagnostiksystems mit allen dazugehörigen Kalibrierungen, Wartungen und Säuberungen wurde gewissenhaft durch das Laborpersonal des mikrobiologischen Instituts des UKS durchgeführt und für diese Arbeit nicht erneut veranlasst.

Der Hersteller DiaSorin hat zur Angabe der Präzision des LIAISON®XL-Diagnostiksystems mehrere Tabellen veröffentlicht. Die Tabellen 8 bis 10 stellen dabei die Wiederholpräzision, die Vergleichspräzision sowie die Prävalenzdaten zur Sensitivität und Spezifität dar.

Die in **Tabelle 8** dargestellte Wiederholpräzision gibt Aufschluss über die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse. Hierbei wurden vier Testungen mit 20 Bestimmungen im selben LIAISON®XL Gerät durchgeführt und jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient (CV), der Mindest- und Maximalwert angegeben. Gruppe 3 weist dabei die höchste Wiederholpräzision auf, da der CV und die Standardabweichung am geringsten sind. In der Regel wird ein Grenzwert von 10% für den CV angegeben, was bei allen vier Gruppen nicht überschritten wurde. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse der Wiederholungen miteinander übereinstimmen und man somit davon ausgehen kann, dass die von uns erhobenen Daten korrekt sind.

Wiederholpräzision	1	2	3	4
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	60,6	87,6	108	83,5
Standardabweichung	0,7	1,1	0,9	1,2
Variationskoeffizient (%)	1,2	1,3	0,8	1,4
Mindestwert (IU/mL)	59,1	85,0	106	81,4
Maximalwert (IU/mL)	61,6	88,8	109	86,5

Tabelle 8: Wiederholpräzision

Es wurden vier Testungen mit je 20 Replikaten in demselben Lauf im LIAISON®XL Gerät durchgeführt und die Mittelwerte, Standardabweichungen, Variationskoeffizienten, Mindestwerte und Maximalwerte angegeben. Je niedriger der Variationskoeffizient und die Standardabweichung sind, desto höher ist die Wiederholpräzision. Gruppe 3 hat somit von den vier Gruppen die beste Wiederholpräzision.

IU/ml, Internationale Units pro Milliliter

Tabelle entnommen aus dem DiaSorin LIAISON® Benutzerhandbuch (S.P.A., 2011)

Ähnlich zur Wiederholpräzision wird auch die Ermittlung der Vergleichspräzision in **Tabelle 9** durchgeführt. Allerdings werden in diesem Kontext an zwei unterschiedlichen Orten jeweils drei Chargen in vier Gruppen getestet und je 20 Bestimmungen durchgeführt. Dadurch soll die Übereinstimmung der Testresultate an den verschiedenen Orten ermittelt werden, wodurch beurteilt werden kann, inwiefern man die Ergebnisse eines Labors auf ein anderes beziehen kann. Die Ergebnisse zeigen, dass der Ort 2 eine höhere Vergleichspräzision mit einer geringeren Streuung hat. Dennoch lässt sich feststellen, dass die Testungen derselben Chargen an beiden Orten ähnliche Ergebnisse hervorbringen. Dementsprechend können die Daten eines anderen Standorts durch das gleiche Gerätemodell als korrekt und vergleichbar mit einer hohen Vergleichspräzision angesehen werden.

Vergleichspräzision - Ort 1	1	2	3	4
CHARGE-B. 01				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	60,2	86,7	106	77,5
Standardabweichung	7,7	12,1	13,1	9,0
Variationskoeffizient (%)	12,8	13,9	12,4	11,6
Mindestwert (IU/mL)	42,0	54,2	72,1	50,3
Maximalwert (IU/mL)	71,1	98,8	119	86,5
CHARGE-B. 02				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	59,5	81,0	98,1	72,4
Standardabweichung	2,6	2,9	2,7	3,8
Variationskoeffizient (%)	4,4	3,6	2,8	5,3
Mindestwert (IU/mL)	54,7	76,9	90,8	64,1
Maximalwert (IU/mL)	64,9	88,9	102	78,7
CHARGE-B. 03				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	70,6	98,7	121	88,0
Standardabweichung	2,7	3,6	4,9	4,2
Variationskoeffizient (%)	3,9	3,7	4,0	4,8
Mindestwert (IU/mL)	66,9	92,0	114	83,2
Maximalwert (IU/mL)	77,0	104	129	96,9
Vergleichspräzision - Ort 2	1	2	3	4
CHARGE-B. 01				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	56,7	83,6	104	77,5
Standardabweichung	4,7	6,2	7,3	5,5
Variationskoeffizient (%)	8,3	7,4	7,1	7,1
Mindestwert (IU/mL)	51,4	74,6	94,5	71,0
Maximalwert (IU/mL)	65,0	95,9	118	85,9
CHARGE-B. 02				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	51,9	71,8	86,8	66,0
Standardabweichung	3,6	4,4	5,4	4,4
Variationskoeffizient (%)	6,9	6,1	6,2	6,6
Mindestwert (IU/mL)	47,6	66,6	80,6	60,6
Maximalwert (IU/mL)	59,3	81,1	96,8	74,1
CHARGE-B. 03				
Anzahl der Bestimmungen	20	20	20	20
Mittelwert (IU/mL)	66,0	94,9	113	86,5
Standardabweichung	5,1	6,8	2,8	5,6
Variationskoeffizient (%)	7,6	7,2	2,5	6,5
Mindestwert (IU/mL)	57,7	84,0	108	77,0
Maximalwert (IU/mL)	74,9	107	119	96,9

Tabelle 9: Vergleichspräzision

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit der gewonnenen Messwerte wurden an zwei unterschiedlichen Orten mit jeweils einem LIAISON®XL-Gerät je drei Chargen viermal mit jeweils 20 Bestimmungen getestet.

Gesamtauswertung der Vergleichspräzision:

- Charge-B.02 zeigte die höchsten Variationskoeffizienten (CV), was auf erhebliche Streuung und Variabilität hinweist, was sie am unzuverlässigsten macht.
- An beiden Orten sind die meisten CV gering, was auf eine gute Vergleichbarkeit hindeutet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mittelwerte und CV-Werte zwischen den beiden Orten ähnlich sind, was auf eine konsistente Messleistung unabhängig vom Standort hindeutet.

CV, Variationskoeffizienten; IU/ml, Internationale Units pro Milliliter

Tabelle entnommen aus der DiaSorin LIAISON® Gebrauchsanweisung (S.P.A., 2023)

Zur Bestimmung der Spezifität und Sensitivität wurde eine Studie mit insgesamt 931 Proben ohne Vorselektion durch den Hersteller DiaSorin durchgeführt (S.P.A., 2023). Die vorliegende Studie basierte auf den LIAISON® Assays sowie den Referenzmethoden und ergab für die kombinierten IgG- und IgA-Ergebnisse die in **Tabelle 10** aufgeführten Prävalenzdaten. Die Proben wurden mittels LIAISON® Bordetella pertussis Toxin IgG und IgA getestet, sowie gleichzeitig mit einer Referenzmethode und vorliegenden serologischen Daten abgeglichen, um die Übereinstimmung der gewonnenen Ergebnisse zu überprüfen.

54 der 60 als positiv angenommenen Proben waren tatsächlich positiv. Lediglich drei Proben waren jeweils intermediär und negativ. Von den 60 als intermediär angenommenen Proben waren 52 tatsächlich intermediär und je vier Proben positiv und negativ. 759 der 809 als negativ angenommenen Proben waren tatsächlich negativ, 12 Proben intermediär und 2 Proben waren positiv. (S.P.A., 2023) Die Übereinstimmung der Liaison-IgG-Ergebnisse und der erwarteten Ergebnisse belief sich nach Bereinigung auf 97,7% (95% KI 96,6%–98,6%) (S.P.A., 2023). Aus den in der Tabelle angegebenen Werten und den im Text angegebenen Informationen lassen sich die Spezifität mit circa 98,3% und die Sensitivität mit circa 90,0% berechnen.

IgG-Ergebnis	IgA-Ergebnis	Interpretation der Ergebnisse	Prävalenz mittels LIAISON®-Assays (CLIA)	Prävalenz mittels CE-gekennzeichneter Referenzmethoden (EIA)
Negativ	Negativ	Kein Hinweis auf eine B.-pertussis-Infektion	738 (79,3%)	736 (79,1%)
Negativ	Positiv	Hinweis auf eine frische Infektion	66 (7,1%)	80 (8,6%)
Intermediär	Positiv	Hinweis auf eine frische Infektion	17 (1,8%)	22 (2,4%)
Positiv	Positiv	Hinweis auf eine frische Infektion	32 (3,4%)	31 (3,3%)
Positiv	Negativ	Hinweis auf eine frische Infektion	28 (3,0%)	16 (1,7%)
Intermediär	Negativ	Keine frische Infektion	50 (5,4%)	46 (4,9%)

Tabelle 10: Prävalenzdaten zur Definition der diagnostischen Spezifität und Sensitivität

Die Tabelle zeigt die IgG- und IgA-Prävalenzdaten der Studie zur Ermittlung der diagnostischen Spezifität und Sensitivität. Es wurde eine Übereinstimmung nach Bereinigung von 97,7% (95% KI 96,6% – 98,6%) gewonnen.  
CLIA, Chemilumineszenz-Immunoassay; EIA, Enzymimmunoassay, IgA Immunglobulin A; IgG, Immunglobulin G; KI, Konfidenzintervall

Tabelle entnommen aus der DiaSorin LIAISON® Gebrauchsanweisung (S.P.A., 2023)

#### 7.4.3 Durchführung der Probenanalyse am LIAISON®XL-Gerät

Die aufbereiteten und tiefgefrorenen Proben (siehe 7.3) wurden zur Bestimmung der Serum-IgG-Werte in das serologische Labor des Instituts für medizinische Mikrobiologie des UKS gebracht. Dort wurden die Proben auf Raumtemperatur ( $23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) aufgetaut und anschließend in neue sterile Gefäße, die passend für das Analysegerät sind, überführt (S.P.A., 2011). Zu jeder Probe wurde eine Datenanforderung im zugehörigen Computersystem des LIAISON®XL-Geräts erstellt und ein Barcode für die Probenröhrchen generiert. Dieser wurde anschließend eingescannt, sodass eine Verknüpfung der Probe mit den dazugehörigen Patientendaten hergestellt werden konnte.

Die Kalibrierung des Gerätes erfolgte an beiden Tagen morgens, mehrere Stunden vor Beginn der Probenmessung durch das Laborpersonal. Die exemplarischen Ergebnisse der Kalibrierung des ersten Analysetags sind in **Abbildung 11** dargestellt.

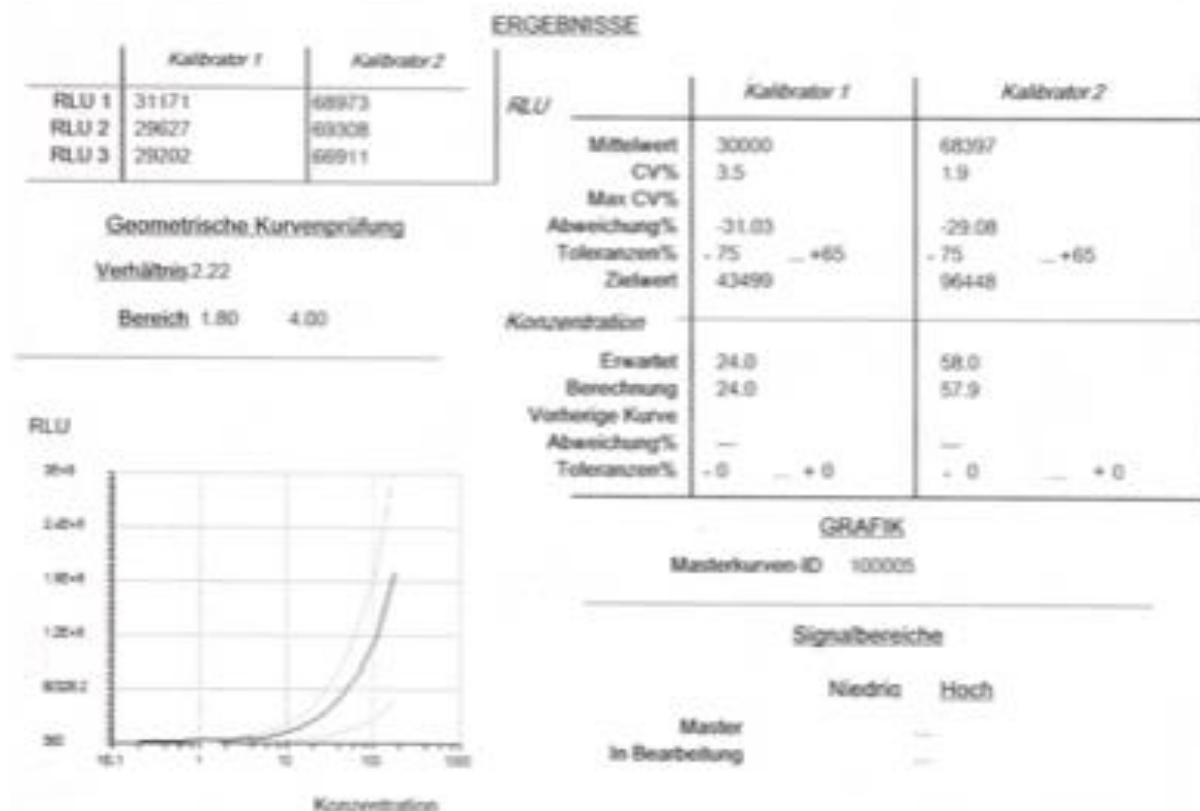


Abbildung 11: Ergebnisse der Kalibration

Die Ergebnisse der Kalibration am ersten Tag der Probenanalyse in der Mikrobiologie des UKS sind in dieser Abbildung zusammengefasst.

Die Kalibration 1 wichen von der Konzentration in der Berechnung nicht ab, die Kalibration 2 um 0,1. Dies entspricht keiner relevanten Abweichung, die Genauigkeit ist gut.

Beide Kalibrationen haben eine gute Präzision, alle Werte liegen in den Toleranzbereichen.

In der geometrischen Kurvenprüfung sollte das Verhältnis zwischen 1,80 und 4,00 liegen. Die Kalibration liegt dementsprechend im akzeptablen Bereich.

CV, Variationskoeffizient; RLU, relative Lichteinheiten

Anschließend wurden jeweils bis zu zwölf Proben in ein Probenrack Typ A gestellt, in das Gerät eingeführt, im System gescannt und analysiert. Die Auswertung aller Proben erfolgte kumulativ an zwei Tagen.

Das Gerät führt den CLIA durch und berechnet automatisch die Konzentration der vorhandenen PT-IgG-Ak der Proben und gibt sie in IU/ml an. Alle gewonnenen Daten wurden in tabellarischer Form am Gerät erfasst und dokumentiert. Diese Daten wurden wiederum in die Datenbank-Tabelle unserer Studie eingepflegt, sodass für die statistische Analyse alle Daten in einer einzigen Tabelle vorhanden waren.

Da das Gerät für die Analyse nur 50 µl der Serumproben benötigt, wurde im Anschluss an die Messung der Probenüberstand in die ursprünglichen Gefäße zurückgeführt und erneut im Labor der Frauenklinik des UKS eingefroren. Somit besteht die Möglichkeit einer Reevaluierung der erhobenen Daten durch eine erneute Testung.

## 7.5 Fallzahlschätzung

Die Anzahl von 50 Probandinnen und 105 Proben wurde erreicht, da sowohl die Mütter als auch das Nabelschnurblut der Neugeborenen analysiert wurden. Fünf Schwangerschaften waren Geminischwangerschaften, sodass die Gesamtzahl der Proben nicht 100, sondern 105 beträgt. Da bisher keine Studie mit einem ähnlichen Design existiert, wurde eine geringe Fallzahl angesetzt, um die Probenauswertung mittels CLIA zu testen und zu untersuchen, ob überhaupt eine Korrelation der Ak-Level im maternalen Blut und Nabelschnurblut und einer ABT oder ANS besteht.

Zudem ist die Blutentnahme eine invasive Methode der Probenerlangung, sodass wir aus ethischen Gründen nicht eine übermäßige Anzahl an Frauen in die Studie einschließen wollten.

## 7.6 Statistische Analysen

Die erhobenen klinischen Daten stammen aus dem Krankenhausinformationssystem (SAP), dem elektronischen Patientenmanagementsystem (Meona) des UKS, den Patientenakten sowie den Impf- und Mutterpässen der Schwangeren. Die Daten wurden anonymisiert in eine Microsoft® Excel® Datenbank (Version 16.78) übertragen. Für die statistische Analyse der fünf Zwillingsgeburten wurde das jeweilige arithmetische Mittel der Ak-Titer verwendet, sodass zu allen 50 maternale Proben ein Ak-Messwert der Nabelschnurproben zugeordnet werden konnte.

Folgende Nullhypothese ( $H_0$ ) und Alternativhypothese ( $H_1$ ) wurden aufgestellt:

**$H_0$ :** „Eine ABT während der Schwangerschaft hat keinen Einfluss auf die Serum-IgG-Ak-Titer nach der Tdap-Impfung. Es bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen weiteren untersuchten Faktoren und der Immunantwort.“

**$H_1$ :** „Die AB-Einnahme während der Schwangerschaft und / oder weitere Faktoren beeinflussen die IgG-Ak-Antwort nach der B.p-Impfung.“

Zuerst wurde mittels Shapiro-Wilk-Test die Normalverteilung der quantitativen Variablen geprüft. Für kontinuierliche Variablen kamen je nach Verteilung der Zwei-Stichproben-t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Fallzahlen der exakte Test nach Fisher. Zusammenhänge zwischen stetigen Variablen wurden mit dem nichtparametrischen Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde für alle Analysen auf  $p < 0,05$  festgelegt. Für die Auswertungen wurde die Software R (Version 4.4.1) mit den Paketen gtsummary (Version 2.0.2) und tidyverse (Version 2.0.0) genutzt.

Es erfolgte eine deskriptive Darstellung aller Variablen als Median, Mittelwert, Standardabweichung und Quartile (für stetige Variablen) sowie als absolute und relative Häufigkeiten (für kategoriale Variablen). Zur Visualisierung der Daten wurden Boxplots und Streudiagramme verwendet.

## 8. Ergebnisse

### 8.1 Baseline Charakteristika

Es wurden insgesamt 105 Blutproben gesammelt. 50 Proben von den teilnehmenden Frauen und 55 Nabelschnurproben, da fünf Frauen Zwillingen geboren haben. Wie in **7.6** beschrieben, wurden für die Zwillingsproben die arithmetischen Mittel verwendet, weshalb in den Analysen 50 Probenpaare aufgeführt sind. 16 der 50 Frauen erhielten eine ABT während der Schwangerschaft, während 34 keine erhielten.

Das Durchschnittsalter der Mütter betrug 31,6 Jahre (Spanne 19 bis 41 Jahre). In der Gruppe mit ABT wurde ein Mittelwert von 32,3 Jahren beobachtet, während in der Gruppe ohne ABT ein Mittelwert von 31,6 Jahren ermittelt wurde. Es konnte keine statistische Korrelation nachgewiesen werden. Die SSW der Impfung wies in beiden Gruppen (mit und ohne ABT) eine hohe Ähnlichkeit auf und war nicht signifikant, mit einem Mittelwert von 30,3 Wochen bei den Frauen ohne ABT und 30,0 Wochen mit ABT.

Bei allen teilnehmenden Frauen erfolgte die Geburt im Durchschnitt in der 39. SSW. In der AB-Gruppe lag das mittlere Gestationsalter bei 37 Wochen, während die Frauen ohne ABT im Durchschnitt erst in der 40. Schwangerschaftswoche entbunden, was mit einem p-Wert von <0,001 statistisch relevant ist. Die Dauer von Impfung bis Geburt war nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,09) und betrug im Mittelwert 60,3 Tage bei den Müttern ohne ABT und 50,1 Tage bei den Frauen der AB-Gruppe. 31 der 50 Frauen entbanden per Sectio caesarea, was einem Anteil von 62% entspricht. Zwölf der 16 Frauen mit ABT (75%) und 19 der 34 Frauen ohne ABT (56%) entbanden mit einem Kaiserschnitt.

Insgesamt gabe es in unserer Studie fünf Geminischwangerschaften. Vier der fünf erhielten während der Schwangerschaft eine ABT, zwei davon zusätzlich eine ANS. Vier Schwangerschaften waren dichorial-diamniotische Zwillingsschwangerschaften, eine war eine monochorial-diamniotische Zwillingsschwangerschaft.

Die messbaren Ak-Werte lagen in der Spannweite von 10 IU/ml bis 140 IU/ml (vgl. **7.4.2**). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den gemessenen maternalen Ak-Werten der Mütter mit und ohne ABT mit einem p-Wert von 0,027. Die Auswertung der Daten ergab, dass Frauen, die während der Schwangerschaft eine ABT erhielten, im Mittel einen Ak-Level von 55,8 IU/ml aufwiesen, während der Wert bei den Frauen ohne ABT bei 35,0 IU/ml lag.

Der Mittelwert der Ak-Titer lag bei den Nabelschnurproben aus der Gruppe ohne AB bei 53,81 IU/ml und bei den Proben aus der AB-Gruppe bei 67,21 IU/ml. Der Median der Gruppe ohne ABT lag bei 47,3 IU/ml, während der Median der AB-Gruppe bei 57,2 IU/ml lag. Die Ak-Werte des Nabelschnurblutes zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,159$ ) bei diesem Vergleich. Der Zusammenhang zwischen der AB-Gabe und den gemessenen Ak-Spiegeln des Nabelschnurserums ist mit einem ein p-Wert <0,001 signifikant.

Alle Daten sind der **Tabelle 11** zu entnehmen.

	<b>Alle Patienten</b> <b>N=50<sup>1</sup></b>	<b>Ohne Antibiose</b> <b>N=34 (68%)<sup>1</sup></b>	<b>Mit Antibiose</b> <b>N=16 (32%)<sup>1</sup></b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>
<b>Anzahl der Blutproben</b>	105	69	36	
<b>Alter Mutter (in Jahren)</b>	31,6 (4,8); 32,0 (29,0; 34,0)	31,3 (5,1); 31,5 (29,0; 34,0)	32,3 (4,2); 32,0 (30,0; 35,5)	0,517
<b>Gestationsalter (in SSW)</b>	39,3 (2,0); 39,0 (38,0; 41,0)	40,1 (1,4); 40,0 (39,0; 42,0)	37,7 (2,2); 38,0 (38,0; 39,0)	<0,001
<b>BMI der Mutter (in <math>\frac{kg}{m^2}</math>)</b>	32,3 (7,1); 29,8 (27,1; 36,6)	33,3 (7,5); 32,9 (27,4; 37,9)	30,1 (5,6); 28,6 (26,4; 31,2)	0,157
<b>Übergewicht (BMI &gt; 30 <math>\frac{kg}{m^2}</math>)</b>	24 / 50 (48%)	18 / 34 (53%)	6 / 16 (38%)	0,308
<b>SSW der Pertussisimpfung</b>	30,2 (2,9); 30,0 (29,0; 32,0)	30,3 (2,9); 31,0 (29,0; 32,0)	30,0 (3,1); 30,0 (28,5; 31,0)	0,328
<b>Abstand von Impfung bis Geburt (in Tagen)</b>	57,1 (20,1); 58,0 (47,0; 69,0)	60,3 (19,0); 60,0 (49,0; 72,0)	50,1 (21,1); 51,5 (44,5; 62,5)	0,090
<b>Geschlecht des Kindes</b>				0,057
<b>weiblich</b>	17 / 50 (34%)	14 / 34 (41%)	3 / 16 (19%)	
<b>männlich</b>	28 / 50 (56%)	19 / 34 (56%)	9 / 16 (56%)	
<b>männlich &amp; männlich</b>	2 / 50 (4,0%)	0 / 34 (0%)	2 / 16 (13%)	
<b>weiblich &amp; weiblich</b>	2 / 50 (4,0%)	1 / 34 (2,9%)	1 / 16 (6,3%)	
<b>weiblich &amp; männlich</b>	1 / 50 (2,0%)	0 / 34 (0%)	1 / 16 (6,3%)	
<b>Zwillinge geburten</b>	5 / 50 (10%)	1 / 34 (2,9%)	4 / 16 (25%)	0,031
<b>Gravida</b>	2,2 (1,7); 2,0 (1,0; 3,0)	2,1 (1,4); 2,0 (1,0; 3,0)	2,5 (2,2); 1,5 (1,0; 3,0)	0,833
<b>Para</b>	0,8 (1,1); 0,0 (0,0; 1,0)	0,8 (1,1); 0,0 (0,0; 1,0)	0,8 (1,2); 0,0 (0,0; 1,0)	0,846
<b>Geburtsmodus</b>				0,194
<b>Vaginale Entbindung</b>	19 / 50 (38%)	15 / 34 (44%)	4 / 16 (25%)	
<b>Entbindung per Sectio caesarea</b>	31 / 50 (62%)	19 / 34 (56%)	12 / 16 (75%)	
<b>Ak im Serum der Nabelschnur (in IU/ml)</b>	58,1 (44,8); 52,3 (17,2; 85,5)	53,8 (45,0); 43,1 (12,9; 81,3)	67,2 (44,6); 56,6 (32,6; 101,3)	0,159
<b>Ak im Serum der Mutter (in IU/ml)</b>	41,6 (37,6); 31,4 (10,0; 49,7)	35,0 (34,1); 21,3 (10,0; 46,7)	55,8 (41,7); 41,2 (28,3; 72,0)	0,027

Tabelle 11: Baseline Charakteristika

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und kategoriale Daten als Zahl (%) dargestellt.

<sup>1</sup>Mittelwert(SD); Median (Q1; Q3); n / N (%)

<sup>2</sup> Mann-Whitney-U-Test, Exakter Test nach Fisher

Ak, Antikörper; BMI, Body Mass Index; IU/ml, Internationale Units pro Milliliter; N, Fallzahl; SSW, Schwangerschaftswoche

## 8.2 Gestationsalter und Zeitpunkt der Impfung

### 8.2.1 Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit

35 der 50 Geburten fanden zwischen der 37. und 40. SSW statt, was einer regelhaften Schwangerschaftsdauer, passend zum errechneten Termin entspricht. Drei Kinder wurden als Frühgeburten vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren, während zwölf Neugeborene nach dem errechneten Termin entbunden wurden. Dies ist in **Tabelle 12** dargestellt. In **Tabelle 13** sind die wichtigsten Daten der drei Frühgeburten zusammengefasst.

	Anzahl	Prozentualer Anteil (%)
Geburt vor der 37. SSW	3	6,0%
Geburt zwischen der 37. Bis 40. SSW	35	70,0%
Geburt nach der 40. SSW	12	24,0%

Tabelle 12: Verteilung der Gestationsalter

In der Studie kam es zu drei Frühgeburten vor der 37. SSW, 12 übertragene Schwangerschaften über den errechneten Termin hinaus und 35 Schwangerschaften, die im regulären Zeitrahmen entbunden wurden.

SSW, Schwangerschaftswoche

Frühgeburt in der ...	... 31 + 0 SSW	... 32 + 3 SSW	... 35 + 4 SSW
SSW der Impfung	27. SSW	30. SSW	33. SSW
Abstand von Impfung bis Geburt	23 Tage	12 Tage	15 Tage
Längste ABT	7 Tage	7 Tage	18 Tage
ANS in der Schwangerschaft	Nein	Ja	Ja
Geminischwangerschaft	Ja	Nein	Nein
Ak-Werte der Nabelschnur	29,55 IU/ml	85,5 IU/ml	22,1 IU/ml
Ak-Werte der Mutter	60,9 IU/ml	111 IU/ml	31,2 IU/ml

Tabelle 13: Daten der Frühgeburten

Hier zusammengefasst sind die für die Auswertung wichtigsten Informationen über die drei Frühgeburten der Studie.

ABT, Antibiotikatherapie; Ak, Antikörper; ANS, Antenatale Kortikosteroidtherapie; IU/ml, Internationale Units pro Milliliter; SSW, Schwangerschaftswoche

Das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen belief sich auf 39,3 Wochen (Spannweite 32–42 Wochen) (Median 39,0). In der Patientengruppe ohne ABT während der Schwangerschaft war das mittlere Gestationsalter 40,1 Wochen. In der Gruppe mit ABT lag es bei 37,7 Wochen, was einem signifikanten Unterschied mit einem  $p$ -Wert  $< 0,001$  entspricht. Der Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und den Ak-Werten der Nabelschnur ist in **Abbildung 12** dargestellt, wobei dieser mit einem  $p$ -Wert von 0,91 nicht signifikant ist. Der Zusammenhang der Ak-Werte und einer Frühgeburtlichkeit oder termingerechten Entbindung, welcher in **Abbildung 13** als Boxplot dargestellt ist zeigte keine Signifikanz ( $p = 0,63$ ).

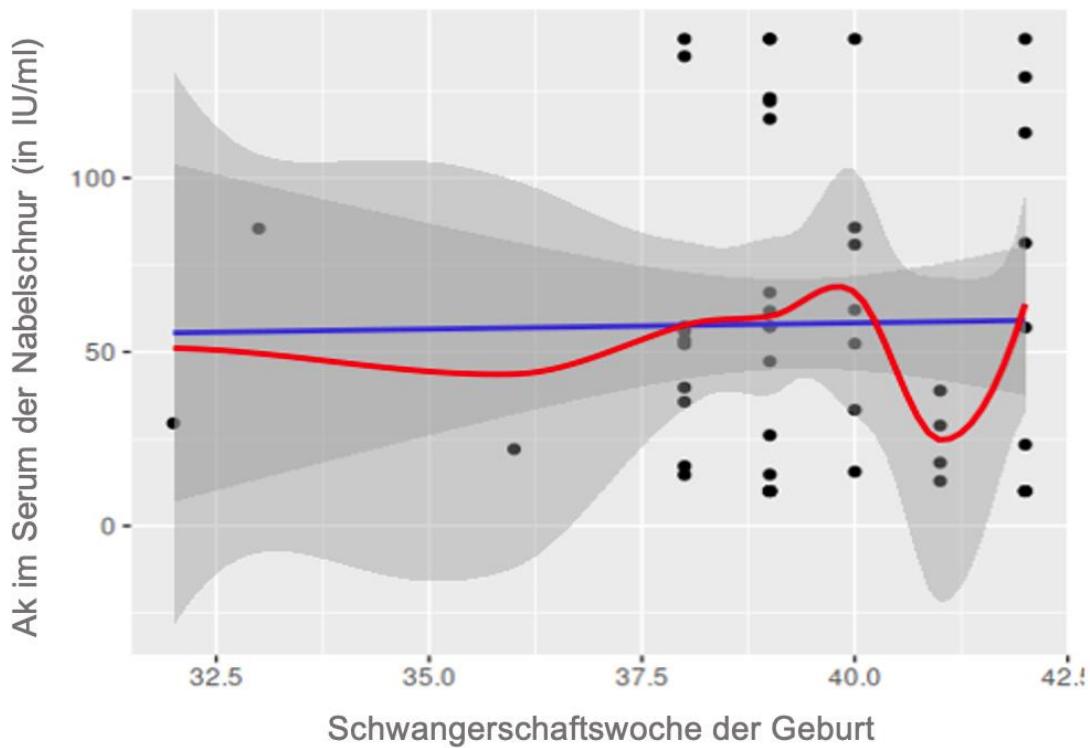


Abbildung 12: Zusammenhang der Nabelschnur-Antikörper und der Schwangerschaftswoche der Geburt

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

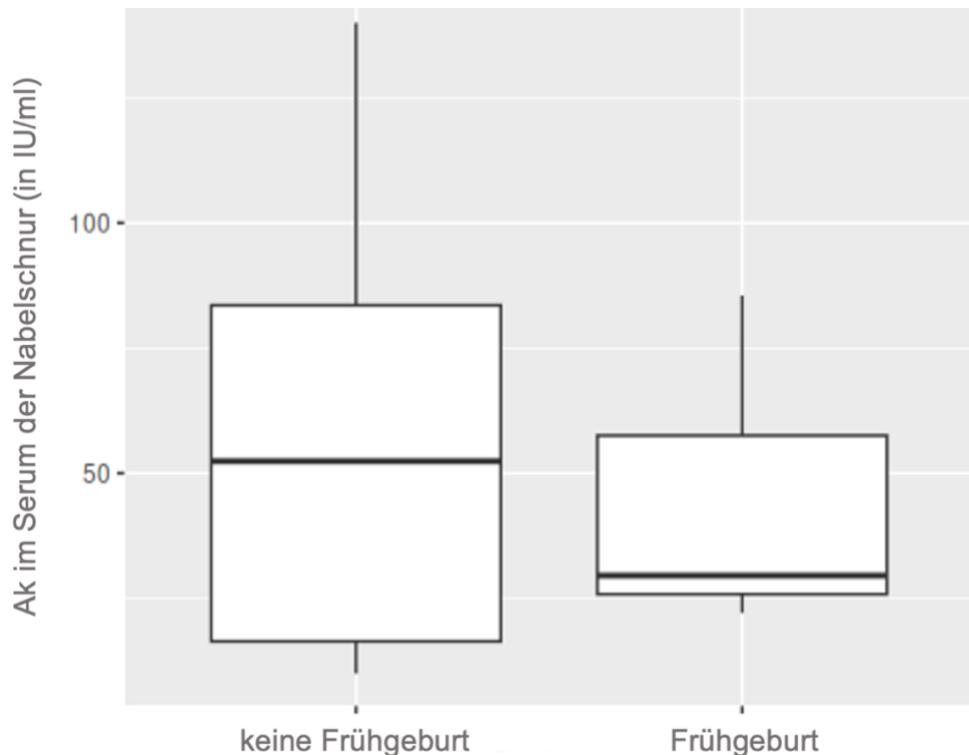


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Antikörpern des Nabelschnurblutes und einer Frühgeburtlichkeit

Hierbei wurde eine Frühgeburt ab einer Geburt vor der 37. SSW definiert.

Darstellung der Ak-Spiegel als Boxplot der Frühgeburten im Vergleich zu den reifgeborenen Kindern

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter; SSW, Schwangerschaftswoche

## 8.2.2 Verteilung der Impfungen bezogen auf die Schwangerschaftswochen und den Zeitpunkt der Geburt

Alle Mütter haben in der 20. bis 38. SSW vor der Geburt einen Tdap-Impfstoff erhalten. Durchschnittlich wurde in der 30. SSW geimpft. Es konnte festgestellt werden, dass Frauen mit ABT in der Schwangerschaft tendenziell früher geimpft wurden, wobei dieser Unterschied statistisch gesehen nicht signifikant war ( $p = 0,328$ ). Hierbei kam es zu keinen dokumentierten schwerwiegenden Impfreaktionen.

Die Darstellung der Daten in **Abbildung 14** zeigt die Anzahl der Pertussisimpfungen in Bezug auf die SSW der Impfung. Dabei wird deutlich, dass fünf Frauen die Impfung vor Beginn des dritten Trimenons erhielten. Von diesen fünf Frauen erhielt keine die Impfung im ersten Trimenon. Zwei dieser fünf Frauen erhielten außerdem während der Schwangerschaft eine ABT.

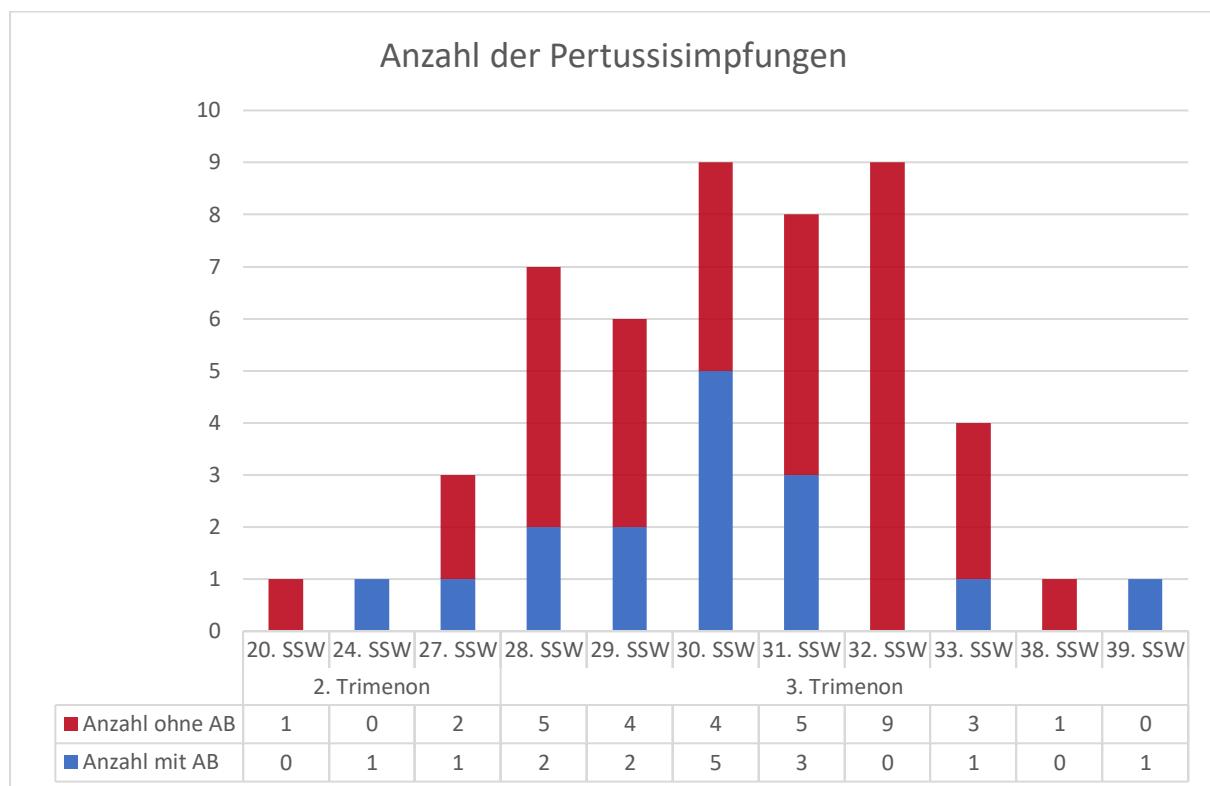


Abbildung 14: Verteilung der Impfungen auf die Schwangerschaftswochen

Zu sehen ist die Verteilung der Impfungen auf die SSW, wobei die meisten Impfungen in der ersten Hälfte des dritten Trimenons erfolgten. Unterschieden wird hierbei zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne ABT während der Schwangerschaft.

AB, Antibiotika; ABT, Antibiotikatherapie; SSW, Schwangerschaftswoche

Die Mütter wurden im Durchschnitt 57,1 Tage (Median 58,0 Tage) (Spannweite 12–117 Tage) vor der Entbindung gegen Tdap geimpft. Dies ist in **Abbildung 15** veranschaulicht. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der AB-Gruppe (50,1 Tage) und der Kontrollgruppe (60,3 Tage) war hierbei nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

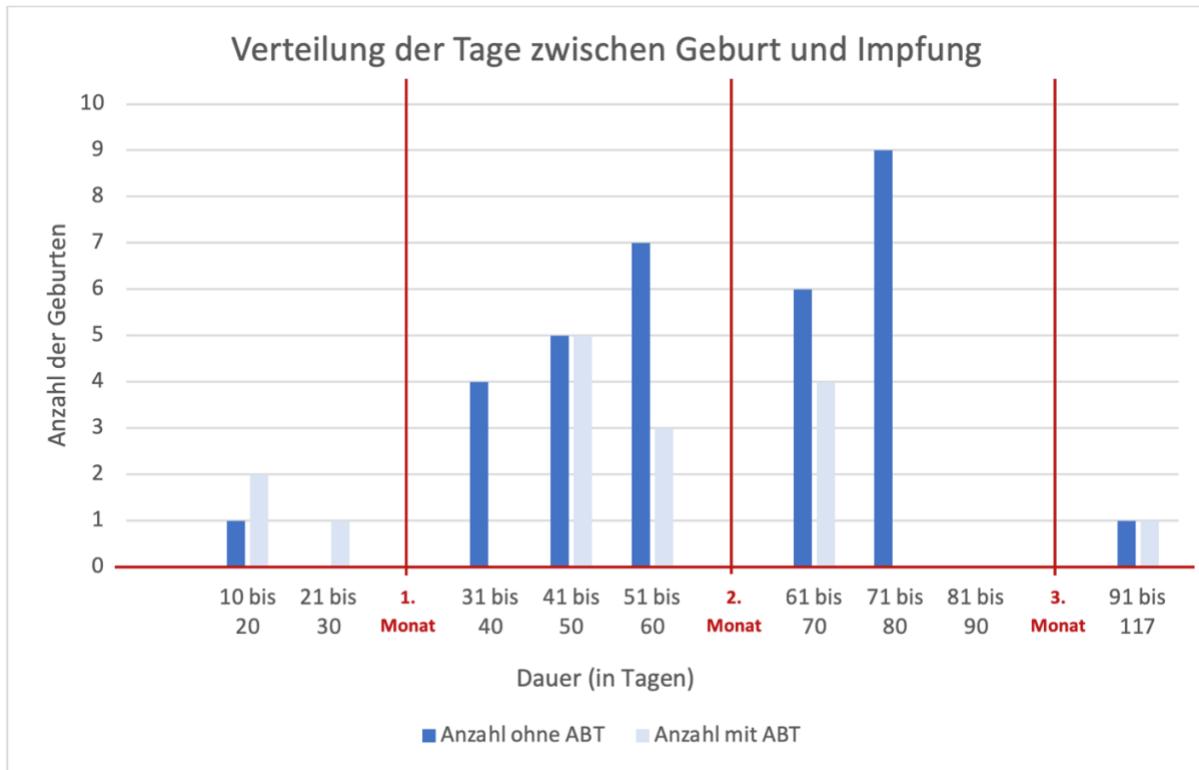


Abbildung 15: Anzahl der Tage zwischen Tdap-Impfung und Geburt

Man kann erkennen, dass der Abstand zwischen Impfung und Geburt mindestens zehn bis maximal 117 Tage ist. Meist lag die Dauer bei ein bis zwei Monaten.

ABT, Antibiotikatherapie; Tdap, Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer von Impfung bis Geburt und den Ak-Leveln im Nabelschnurblut konnten wir mit einem  $p$ -Wert  $< 2,2 \times 10^{-16}$  finden. Wie in **Abbildung 16** zu sehen wurden die höchsten Ak-Werte des Nabelschnurblutes in dem Abstand von 45 bis 90 Tagen zwischen Impfung und Geburt erzielt. Dies wird durch den geglätteten Kurvenverlauf (rote Linie) verdeutlicht. Generell zeigt **Abbildung 16** einen leichten Anstieg der Ak-Werte bei Zunahme der Dauer zwischen Impfung und Geburt.

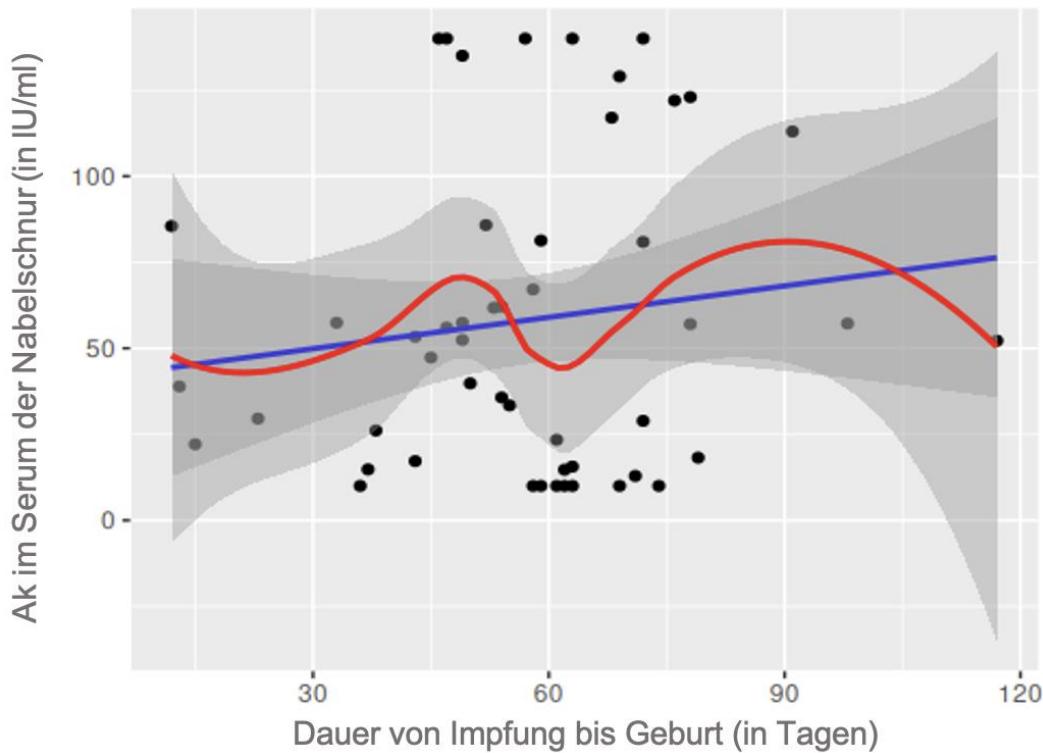


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der Zeitspanne von Impfung bis Geburt und der Antikörperkonzentration im Nabelschnurserum

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang ( $p$ -Wert =  $2,23 \times 10^{-16}$ ) zwischen der Höhe der Ak-Werte im Nabelschnurserum und der SSW der Impfung festgestellt. Dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 17** dargestellt. Mit zunehmender SSW ist ein Absinken der Ak-Werte zu beobachten. Die Mehrzahl der Teilnehmerinnen unserer Studie wurde gemäß den in Deutschland geltenden Empfehlungen geimpft, weshalb uns nur wenige Proben außerhalb dieses Intervalls zur Verfügung standen. Dennoch lässt sich durch die lineare Regression und den geglätteten Kurvenverlauf in **Abbildung 17** der signifikante Zusammenhang zwischen dem Impfzeitpunkt und den Ak-Spiegeln im Nabelschnurblut erkennen

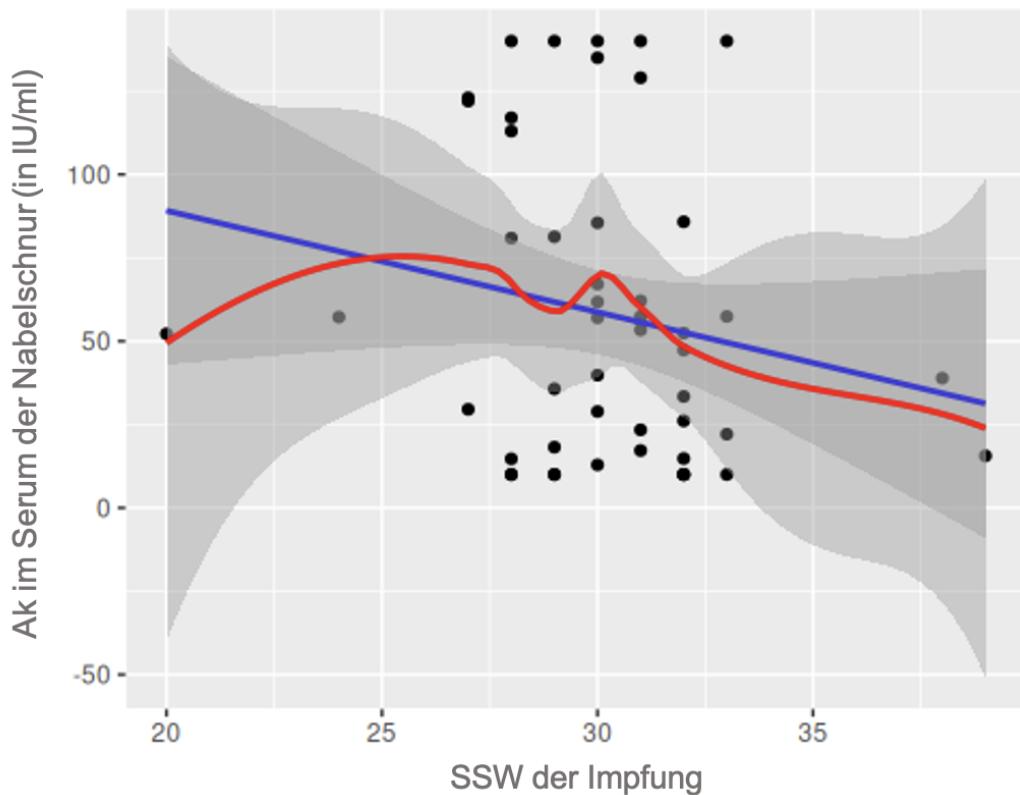


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen den Nabelschnur-Antikörpern und der Schwangerschaftswoche der Tdap-Impfung

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter; SSW, Schwangerschaftswoche, Tdap; Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis (azellulär)

### 8.3 Grund, Dauer und Wahl der Antibiotikatherapie

In unserer Studie wurden den Probandinnen die in der **Tabelle 14** aufgeführten AB verabreicht. Die am häufigsten verordneten AB waren Azithromycin und Metronidazol. Jeweils 14 von 16 Frauen erhielten mindestens eins dieses AB. Die mittlere Verabreichungsdauer der AB belief sich auf 9,7 Tage, wobei Cefuroxim die längste kontinuierliche Einnahmedauer von 21 Tagen aufwies.

Insgesamt wurden 52 Mal AB verabreicht. Die ABT wurde am häufigsten nach der Impfung durchgeführt (20 Mal, 38,5%), gefolgt von der Durchführung vor der Impfung (19 Mal, 36,5%) und während der Impfung (8 Mal, 15,4%). Fünf der AB-Gaben wurden sowohl vor als auch nach der Impfung (9,6%) verabreicht.

Die Gründe für die ABT sind in **Tabelle 15** dargestellt, am häufigsten hierbei war die Zervixinsuffizienz.

Antibiotikum	Längste Verabreichungsdauer	Häufigkeit der Verwendung
Amoxicillin	10	2
Ampicillin	9	2
Azithromycin	8	14
Cefaclor	7	2
Cefpodoxim	18	1
Ceftriaxon	8	1
Cefuroxim	21	13
Ciprofloxacin	7	1
Clindamycin	11	3
Fosfomycin	1	3
Meropenem	11	2
Metronidazol	16	14

Tabelle 14: Verwendete Antibiotika mit ihrer längsten Verabreichungsdauer und der Häufigkeit ihrer Verwendung  
Angegeben sind hier die verabreichten AB mit der längsten kontinuierlichen Gabe und der Häufigkeit der Verwendung während der Studie  
AB, Antibiotika

Gründer der Antibiotikatherapien	Häufigkeit
Atemwegsinfektion	2
Chlamydieninfektion	1
Erhöhte Infektparameter	1
Harnwegsinfekt	4
HELPP-Syndrom	1
Kolpitis	2
intruterine Wachstumsretardierung oder Wachstumsverzögerung	2
Ureterruptur	1
vaginale Blutung	1
vorzeitiger Blasensprung	3
vorzeitige Wehen	3
Zervixinsuffizienz	7
β-Streptokokken Abstrich positiv	1

Tabelle 15: Gründe der Antibiotikatherapien  
Aufgelistet sind die Gründe und deren Häufigkeit der ABT. Die Zervixinsuffizienz war der häufigste Grund einer ABT.  
ABT, Antibiotikatherapie

## 8.4 Einfluss der Antibiotika auf die Antikörperwerte der Mutter und Nabelschnur

### 8.4.1 Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten des Kindes und der Antibiotikatherapie

Der Mittelwert der Ak-Titer lag bei den Nabelschnurproben aus der Gruppe ohne AB bei 53,81 IU/ml und bei den Proben aus der AB-Gruppe bei 67,21 IU/ml. Der Median der Gruppe ohne ABT lag bei 47,3 IU/ml, während der Median der AB-Gruppe bei 57,2 IU/ml lag. Der Mittelwert der Ak-Werte, die in beiden Gruppen gemessen wurden, unterschied sich nicht signifikant ( $p$ -Wert = 0, 159). Der Zusammenhang zwischen der AB-Gabe und den gemessenen Ak-Spiegeln ist mit einem ein  $p$ -Wert von  $4,544 \times 10^{-16}$  signifikant. **Abbildung 18** veranschaulicht die Ak-Werte und unterscheidet dabei die Gruppen mit und ohne ABT.



Abbildung 18: Zusammenhang zwischen den Antikörpern des Nabelschnurserums und einer Antibiotikatherapie

Der Zusammenhang wird mittels Boxplot der Gruppen mit und ohne ABT dargestellt.

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

#### 8.4.2 Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten der Mutter und der Antibiotikatherapie

Der Mittelwert der Ak-Titer der maternalen Proben aus der Gruppe ohne AB lag bei 34,97 IU/ml, während er in der AB-Gruppe bei 55,79 IU/ml lag. Der Median der Gruppe ohne ABT belief sich auf 28,5 IU/ml und bei der AB-Gruppe auf 42,2 IU/ml. Der Mittelwert der Ak-Werte, die in beiden Gruppen gemessen wurden, unterschied sich signifikant ( $p$ -Wert = 0,027). Der Zusammenhang zwischen einer ABT und den maternalen Ak-Werten wird in **Abbildung 19** als Boxplot dargestellt.

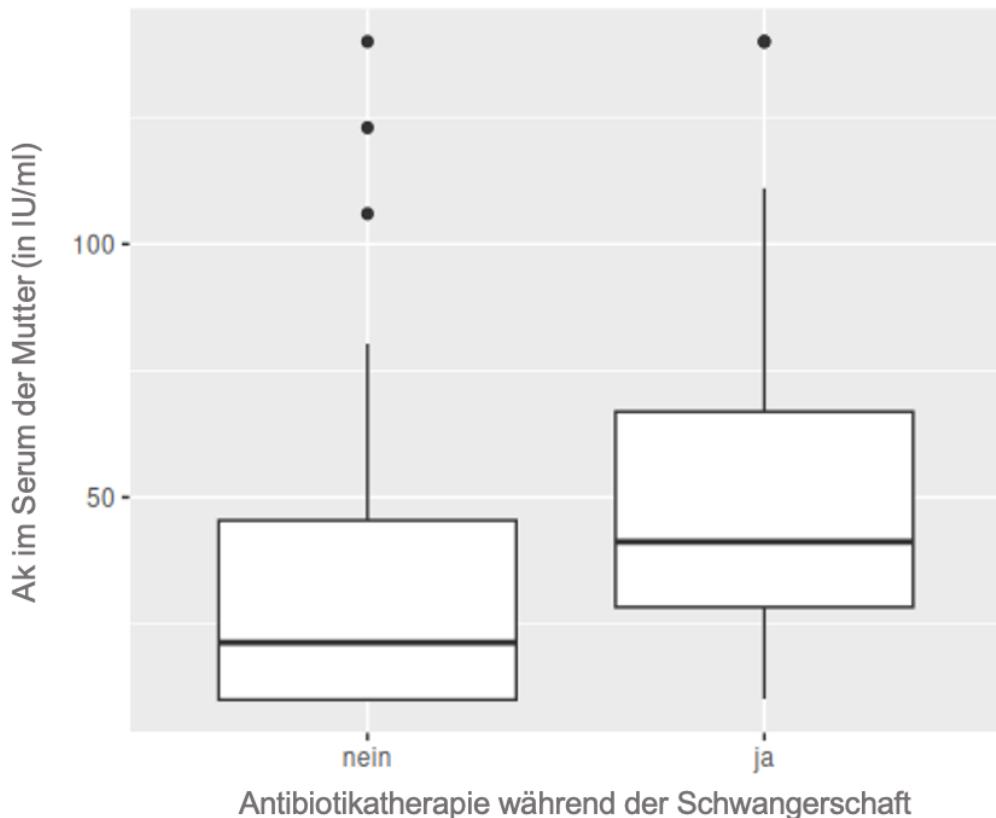


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen den Antikörperwerten der Mutter und einer Antibiotikatherapie  
Darstellung des Zusammenhangs mittels Boxplot, wobei die Subgruppen mit und ohne ABT veranschaulicht sind.  
Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

#### 8.4.3 Bedeutung der längsten Einnahmedauer der Antibiotikatherapie

Die längste Einnahmedauer der ABT variierte bei unseren Probandinnen zwischen 4 und 21 Tagen. Wir untersuchten, ob ein Zusammenhang der Ak-Werte und den Einnahmedauern besteht.

Sowohl in den mütterlichen als auch in den kindlichen Blutproben konnte keine Signifikanz des Zusammenhangs festgestellt werden. In **Abbildung 20** sind alle Ak-Werte der Seren aus den Nabelschnurproben in Relation zur Einnahmedauer der ABT gesetzt. **Abbildung 21** stellt diesen Zusammenhang im mütterlichen Serum dar.

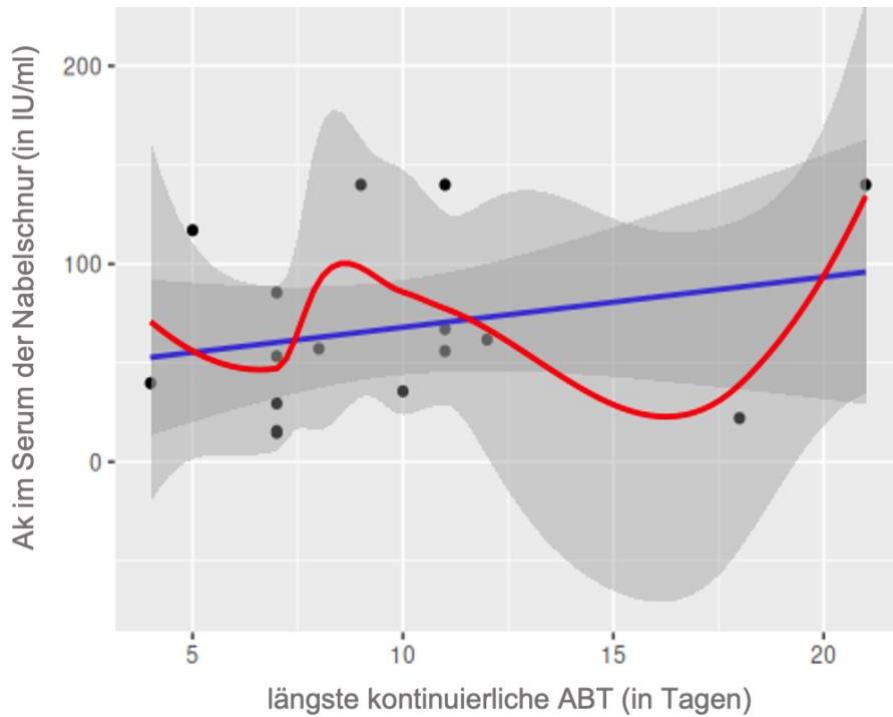


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der längsten Einnahmedauer der Antibiotika und den Antikörpern im Nabelschnurserum

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

ABT, Antibiotikatherapie; Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

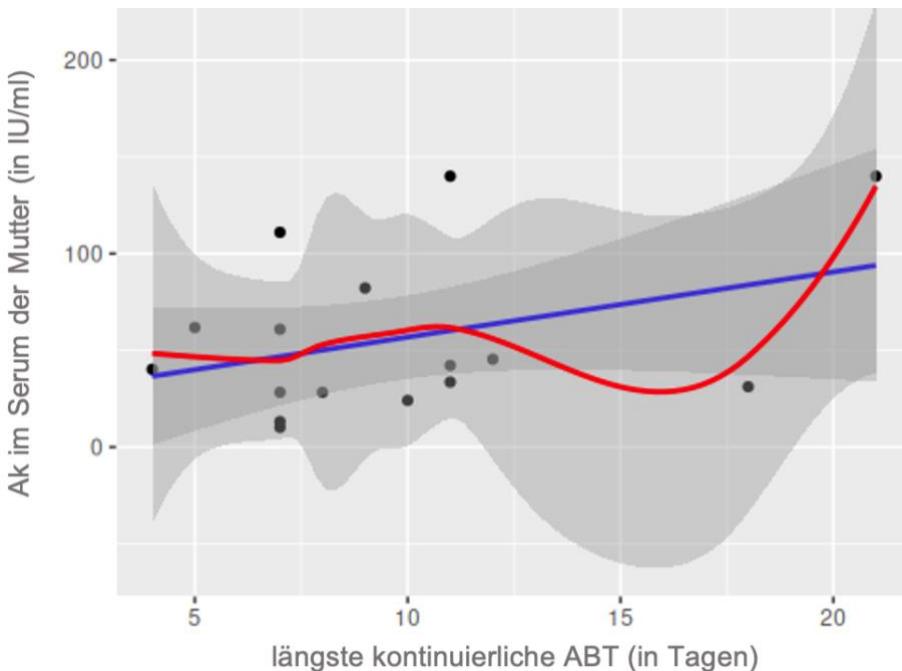


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der längsten kontinuierlichen Antibiotikatherapie und den Antikörperwerten im maternalen Serum

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

ABT, Antibiotikatherapie; Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

## 8.5 Einfluss einer Kortisontherapie auf die gemessenen Antikörperwerte

### 8.5.1 Klinische und therapeutische Charakterisierung der Subgruppe mit antenataler Kortikosteroidtherapie

In 13 der 50 untersuchten Schwangerschaften wurde eine ANS als RDS-Prophylaxe verabreicht. Bei allen 13 wurde in derselben Schwangerschaft außerdem eine ABT durchgeführt. Auf die Kombination von ABT und ANS wird in **8.5.4** weiter eingegangen.

Die Verabreichung der RDS-Prophylaxe erfolgte im Durchschnitt 55 Tage vor der Geburt, wobei die minimale Abstandsdauer 13 Tage und die maximale 108 Tage betrug. Zwei der Schwangerschaften mit ANS endeten in einer Frühgeburt, eine in der 32+3. SSW, die andere in der 35+4. SSW. Die früheste Gabe der ANS lag in der 23. SSW, die späteste in der 34. SSW.

Die am häufigsten genannten Ursachen für die RDS-Prophylaxe in unserer Studie waren die Folgenden, sortiert nach absteigender Häufigkeit: Zervixinsuffizienz, früher vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, intrauterine Wachstumsretardierung oder Wachstumsverzögerung, vaginale Blutungen, HELPP-Syndrom.

Sieben der 13 ANS wurden vor der Impfung gegen B.p verabreicht, fünf nach der Impfung. Bei einer Patientin wurde die Impfung während der RDS-Prophylaxen durchgeführt.

Zwei der Schwangerschaften, die eine RDS-Prophylaxe erhalten haben, waren dichoriale diamniote Gemini-Schwangerschaften. Bei beiden Zwillingspaaren wiesen die Ak-Werte der Geschwister eine hohe Ähnlichkeit auf, mit einer maximalen Differenz von 5,5 IU/ml.

### 8.5.2 Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf die Antikörperwerte im mütterlichen Blut

In **Abbildung 22** ist der Zusammenhang zwischen den Ak-Werten im Serum der Mütter und der Gabe einer RDS-Prophylaxe während der Schwangerschaft gezeigt. Dieser Zusammenhang ist mit einem p-Wert von 0,028 signifikant. In unserer Studie haben wir festgestellt, dass Frauen, die eine ANS erhalten haben durchschnittlich höhere Ak-Werte hatten. Der Mittelwert bei Frauen ohne ANS lag demnach bei 34,79 IU/ml, während bei Frauen mit ANS ein Mittelwert von 61,12 IU/ml ermittelt wurde. Der minimale Wert wurde bei Frauen, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, mit 10,2 IU/ml gemessen, während bei den Schwangeren ohne Kortikosteroidbehandlung der Wert unter 10 IU/ml lag. Der maximale Ak-Wert lag in beiden Gruppen bei >140 IU/ml.

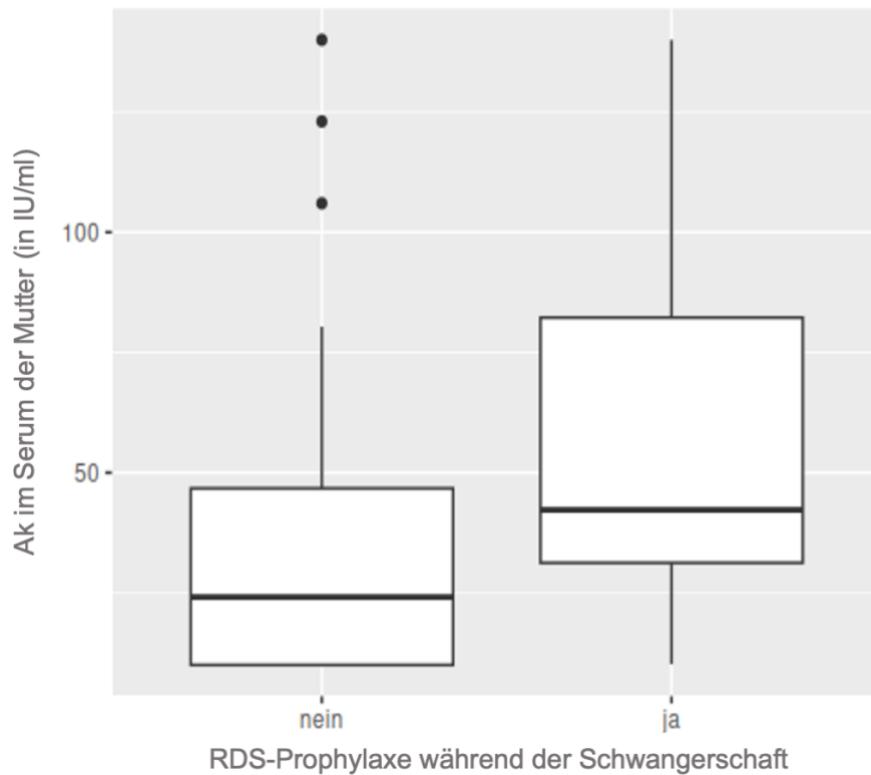


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen einer Kortisontherapie während der Schwangerschaft und den gemessenen Antikörperwerten der Mutter

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen einer ANS und den Ak-Werten der Mutter wird ein Boxplot-Diagramm verwendet.

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter; RDS, Respiratory Distress Syndrome

### 8.5.3 Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf die Antikörperlevel im Nabelschnurblut

Der Mittelwert der Ak-Level aus den Nabelschnurproben ohne RDS-Prophylaxe während der Schwangerschaft lag bei 49,82 IU/ml, der minimale Ak-Wert war dabei geringer als 10 IU/ml und der maximale lag bei über 140 IU/ml. Die Auswertung der kindlichen Proben, die pränatal mit Kortikosteroiden behandelt wurden, ergab einen Mittelwert von 73,97 IU/ml. Bei dieser untersuchten Kohorte wurde ein minimaler Ak-Wert von 14,7 IU/ml und ein maximaler Wert von >140 IU/ml gemessen. Diese Werte sind in **Abbildung 23** graphisch im Boxplot dargestellt. Eine ANS zeigte im Nabelschnurblut einen signifikanten Einfluss ( $p$ -Wert =  $9,974 \times 10^{-16}$ ) auf die Ak.

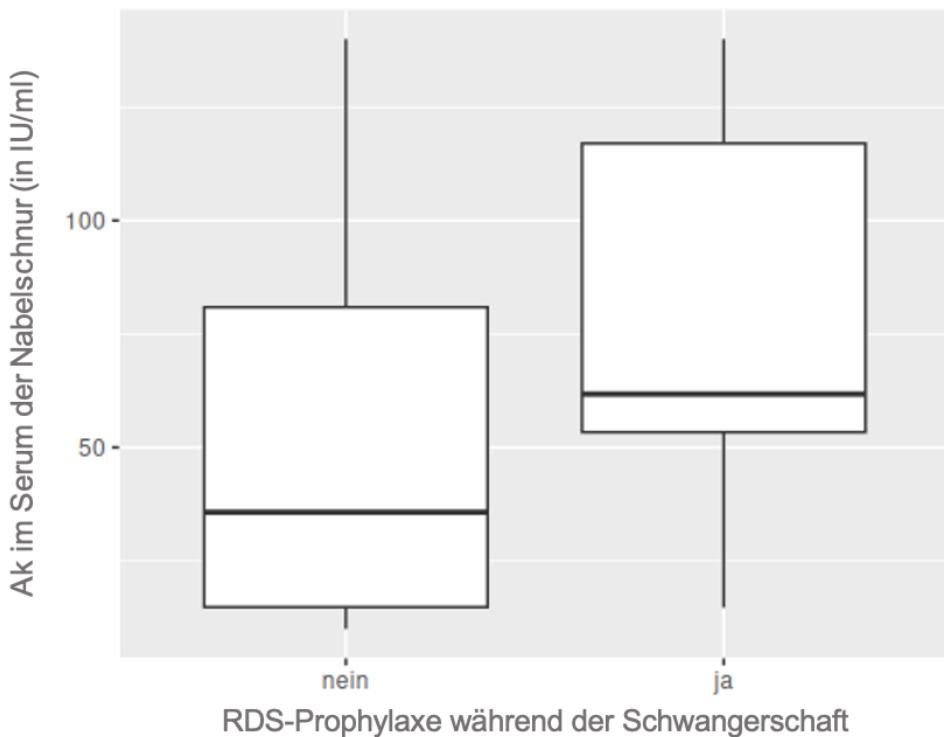


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen einer Kortisontherapie während der Schwangerschaft und den gemessenen Antikörperwert im Nabelschnurblut

Darstellung als Boxplot der untersuchten Subgruppen mit und ohne ANS.

Ak, Antikörper; ANS, Antenatale Kortikosteroidtherapie; IU/ml, internationale Units pro Milliliter; RDS, Respiratory Distress Syndrome

#### 8.5.4 Einfluss einer Doppeltherapie mit Antibiotika und Kortison auf die Antikörperwerte des Kindes im Nabelschnurblut

13 der 16 Probenpaare mit ABT hatten während der Schwangerschaft sowohl eine ABT wie auch eine ANS erhalten.

**Abbildung 24** veranschaulicht die Differenz der Ak-Spiegel im maternalen und kindlichen Blut zwischen der einfachen Therapie mit AB und der Doppeltherapie.

In sechs der 13 Fälle wurde die ANS am gleichen Tag wie die ABT begonnen. In sechs weiteren Fällen wurde die ANS nach einer vorangegangenen ABT gegeben, wobei bei fünf der sechs Schwangerschaften nach der RDS noch weitere AB verabreicht wurden. Nur einmal wurde die RDS-Prophylaxe vor einer ABT gegeben.

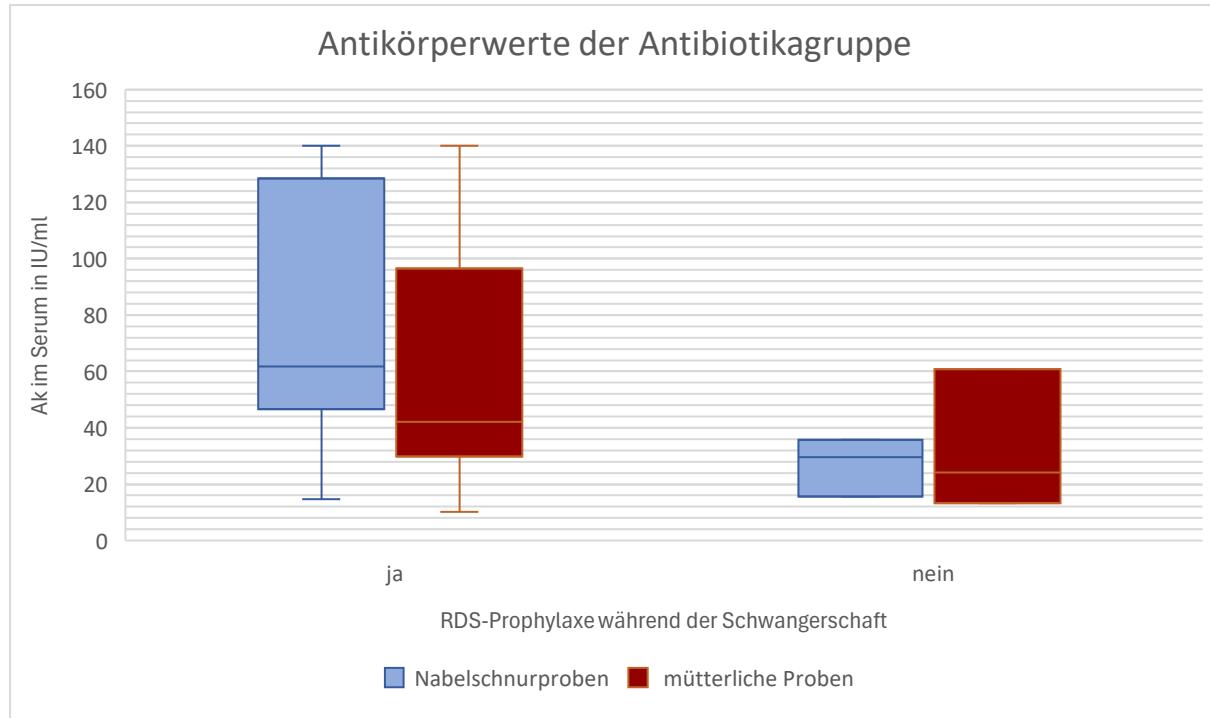


Abbildung 24: Einfluss von gleichzeitiger Antibiotika- und Kortisontherapie auf die Antikörpertiter

Hier abgebildet sind ausschließlich die Ak-Werte der Patientengruppe mit ABT während der Schwangerschaft, um einen möglichen Einfluss der gleichzeitigen Therapie mit AB und ANS darzustellen.

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter; RDS, respiratory Distress Syndrome (dt. Surfactantmangelsyndrom)

## 8.6 Zusammenhang zwischen mütterlichem und kindlichem Antikörpertiter

Es konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Ak-Werte im mütterlichen Blut zu einem Anstieg der Werte im Nabelschnurserum führt. Der maximal messbare Wert von 140 IU/ml wurde in den Nabelschnurproben bei mütterlichen Ak-Werten von >100 IU/ml gemessen und einmal bereits bei 82,2 IU/ml. Der signifikante Zusammenhang ( $p$ -Wert  $< 2,2 \times 10^{-16}$ ) zwischen den mütterlichen Ak und den über die Plazenta sowie die Nabelschnur zum Kind transportierten Ak ist in **Abbildung 25** dargestellt. Der plazentare Transport der Ak von Mutter zu Kind über die Nabelschnur betrug 48,5% bis 404,2%. Bei der Gruppe ohne AB während der Schwangerschaft lag der Transport bei 93,5% bis 404,2%, der Mittelwert betrug 162,99%. In der AB-Gruppe war der prozentuale Transport zwischen 48,5% und 202,1%, der Mittelwert lag bei 132,35%. Die prozentualen Werte des plazentaren Transports der Ak von Mutter zu Kind sind in **Abbildung 26** dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass in der Gruppe ohne AB der Transport der Ak prozentual höher ist. Der Unterschied zwischen der AB-Gruppe und der Gruppe ohne ist nicht signifikant.

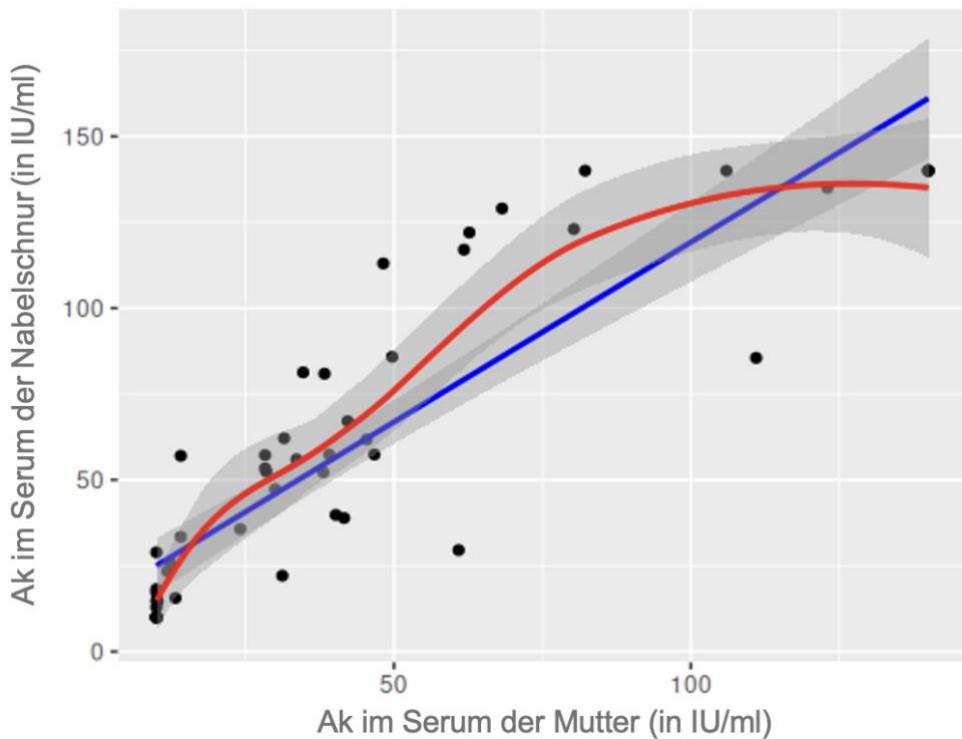


Abbildung 25: Zusammenhang der Antikörperwerte im Nabelschnurblut und im Serum der Mutter

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

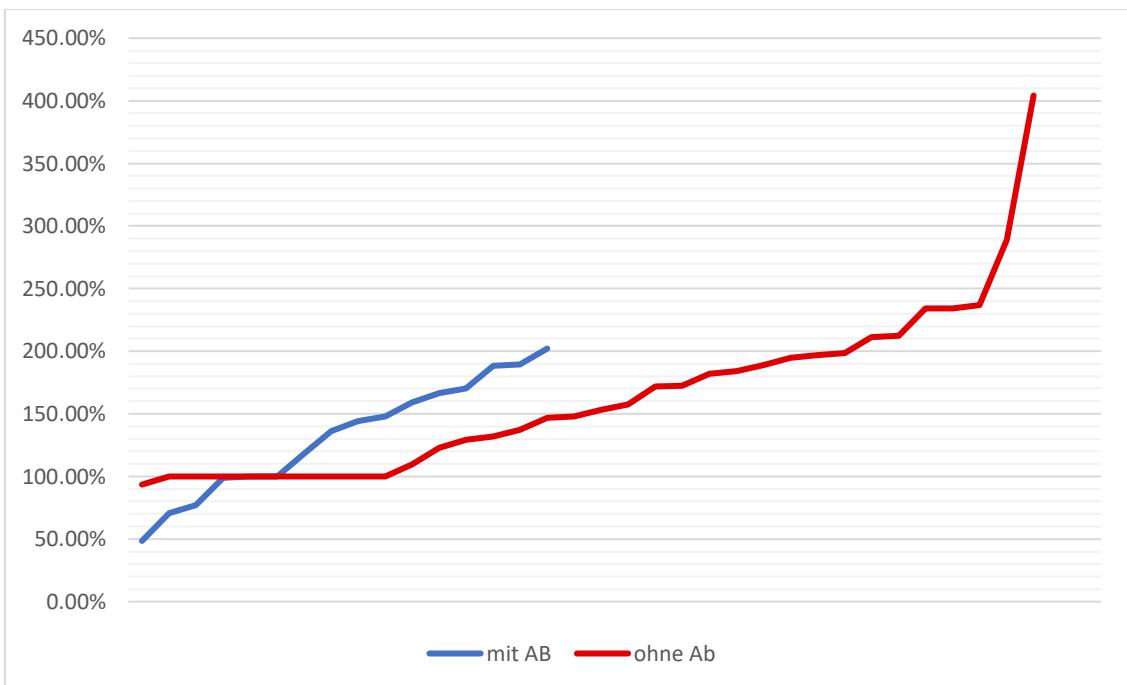


Abbildung 26: Prozentualer plazentarer Transport der Antikörper

Unterschieden wird zwischen der Gruppe mit und ohne ABT in der Schwangerschaft. Die blaue Linie repräsentiert den prozentuellen Ak-Transport mit AB, die rote Line ohne diese. Da es mehr Proben ohne ABT gibt ist die rote Linie länger.

AB, Antibiotika

## 8.7 Bedeutung der Einfluss- und Störfaktoren auf die Antikörperwerte

Auf einen potenziellen Einfluss hin wurden folgende Faktoren und Vorerkrankungen der Mutter untersucht: maternales Alter, Diabetes mellitus, Hypothyreose, BMI und Übergewicht der Mutter. Darüber hinaus wurden kumulativ die Vorerkrankungen allergisches Asthma, Anämie, Antiphospholipid-Syndrom, Asthma bronchiale, Endometriose, Gastritis, Hepatitis B, Heuschnupfen, Histaminintoleranz, Hypertonie, IgG4-Subklassenmangel, Marburg-Mutation, Mitochondriale Störung, Neurodermitis, PAI 46-Polymorphismus, Rheumatoide Arthritis, Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Zöliakie als weitere Störfaktoren untersucht und im weiteren Verlauf als „weitere Vorerkrankungen“ beschrieben.

Bei den Nabelschnurproben wurde außerdem eine Frühgeburtlichkeit als Störfaktor untersucht.

### 8.7.1 Einflussfaktoren auf die Antikörperwerte der Mutter

Die Untersuchung des Einflusses des maternalen Alters ergab einen p-Wert von 0,002. Bei Diabetes mellitus wurde ein p-Wert von 0,52, bei Hypothyreose ein p-Wert von 0,46, bei Übergewichtigkeit ein p-Wert von 0,23 und beim berechneten BMI ein p-Wert von 0,40 ermittelt. Bei den zusammengefassten weiteren Vorerkrankungen wurde ein p-Wert von 0,51 festgestellt. Bei den Serumproben der Mütter waren alle potenziellen Störfaktoren bis auf das Alter der Mutter als nicht signifikant zu bewerten. In **Abbildung 27** sind die Ergebnisse der Einflussfaktoren Diabetes mellitus, Gewicht der Mutter, Hyperthyreose und weitere Vorerkrankungen in vier Boxplots dargestellt.

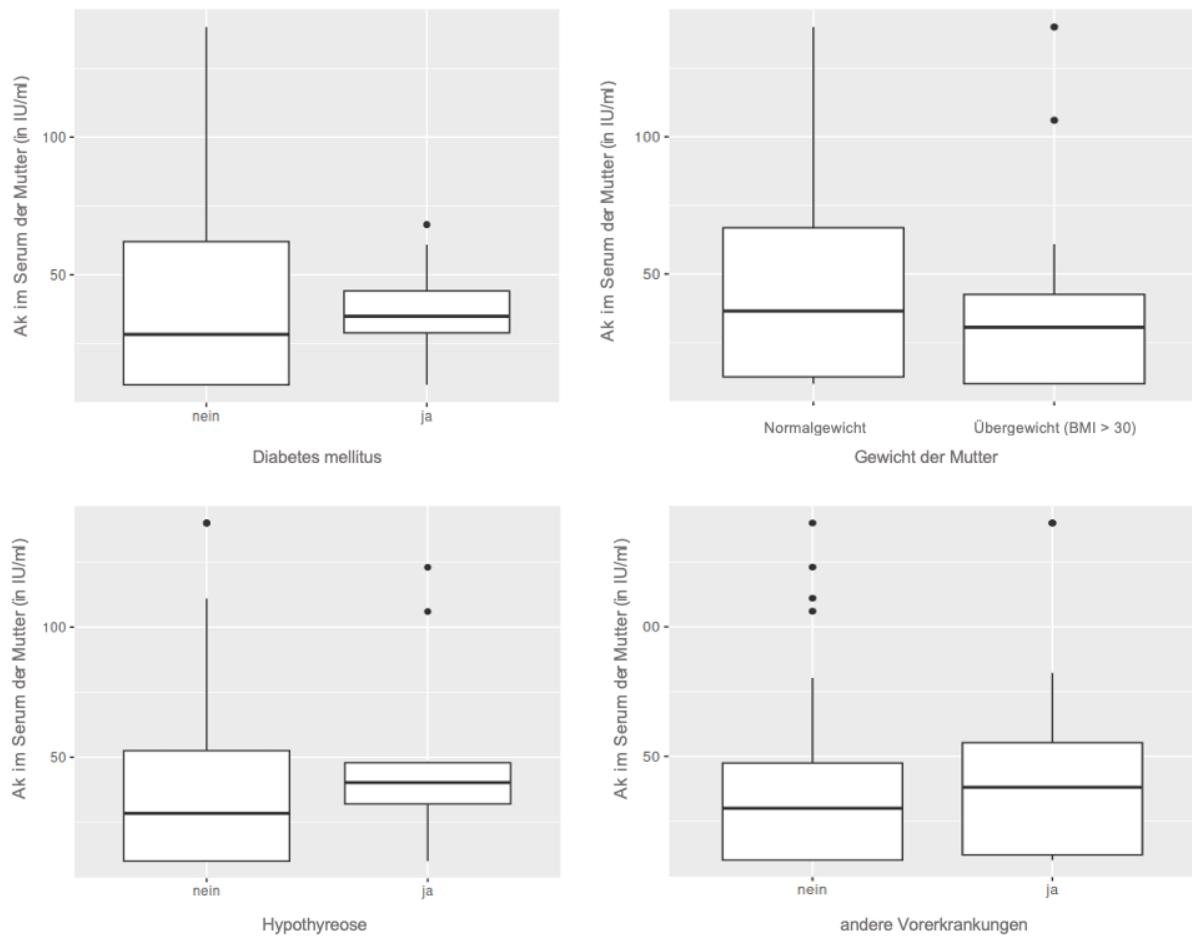


Abbildung 27: Untersuchte nicht signifikante Einflussfaktoren auf die maternalen Antikörperspiegel

Darstellung in vier Boxplots der untersuchten nicht signifikanten Zusammenhänge zwischen den Ak im mütterlichen Serum und einer Erkrankung mit Diabetes mellitus, Hypothyreose oder weiteren Vorerkrankungen und dem Gewicht der Mutter, wobei hier anhand des BMIs in Normalgewicht und Übergewicht unterteilt wurde.

Ak, Antikörper; BMI, Body Mass Index; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

Alle Studienteilnehmerinnen waren zwischen 19 und 41 Jahre alt. Im Alter der Mutter von 25 bis 35 Jahren wurden die niedrigsten Ak-Werte, die unterhalb der Nachweigrenze des CLIA (<10 IU/ml) liegen, gemessen. Die höchsten Ak-Werte wurden im Alter von 30 bis 35 Jahren gemessen. Dieser Zusammenhang zwischen dem maternalen Alters und der Anzahl der Ak im mütterlichen Serum ist signifikant ( $p$ -Wert = 0,002), wobei mit zunehmendem Alter der Frau auch die Ak-Werte ansteigen. In **Abbildung 28** ist der Zusammenhang grafisch dargestellt.

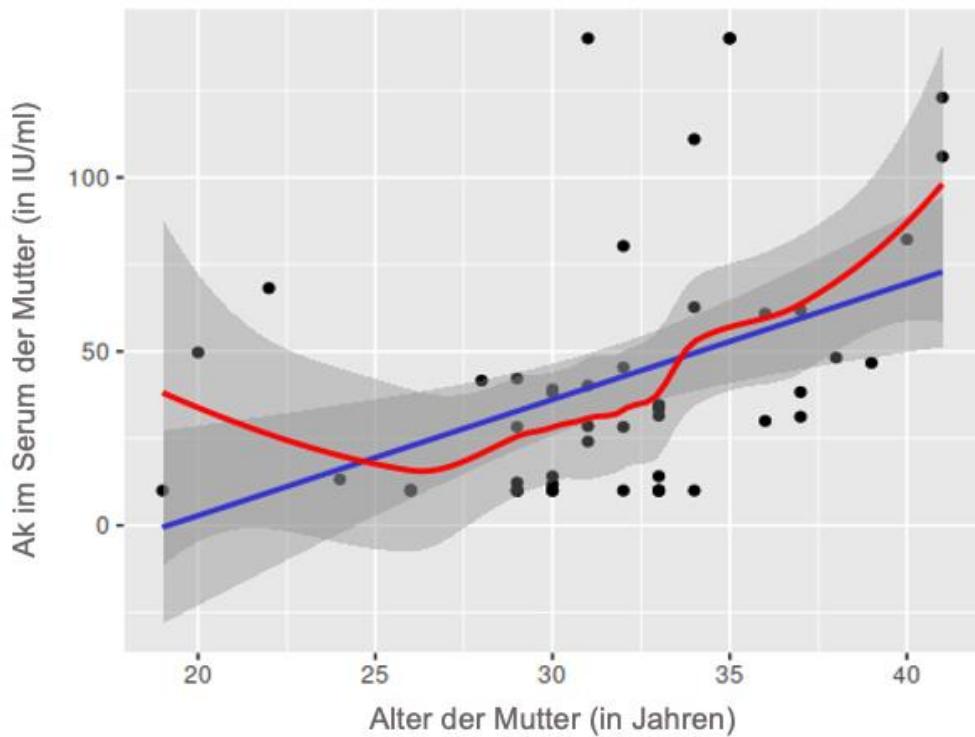


Abbildung 28: Zusammenhang des maternalen Alters und der Antikörper im mütterlichen Serum

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper

### 8.7.2 Einflussfaktoren auf die Antikörperwerte der Nabelschnur

Die Parameter Diabetes mellitus (p-Wert = 0,45), Hypothyreose (p-Wert = 0,20), andere Vorerkrankungen der Mutter (p-Wert = 0,86) und die Frühgeburtlichkeit (p-Wert = 0,63) zeigten als Stör- oder Einflussfaktoren auf die Ak-Werte im Nabelschnurserum keine Signifikanz.

Einen signifikanten Einfluss auf die kindlichen Ak-Spiegel zeigte sich bei Betrachtung des Faktors „Übergewicht der Mutter“ mit einem p-Wert von 0,032. Hierbei wurde zwischen maternalem Übergewicht (ab einem BMI von  $>30 \frac{kg}{m^2}$ ) und normalem Körpergewicht unterschieden. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Ak-Werten und den einzelnen BMI-Werten ohne Unterteilung in die Gruppen Normal- und Übergewicht war der Zusammenhang nicht signifikant (p-Wert = 0,081). **Abbildung 29** veranschaulicht den signifikanten Zusammenhang der Ak-Level zwischen den Gruppen normal- und übergewichtige Probandinnen als Boxplot. **Abbildung 30** zeigt die Verteilung der einzelnen BMI-Werte in Bezug auf die Ak-Werte des Nabelschnurserums.

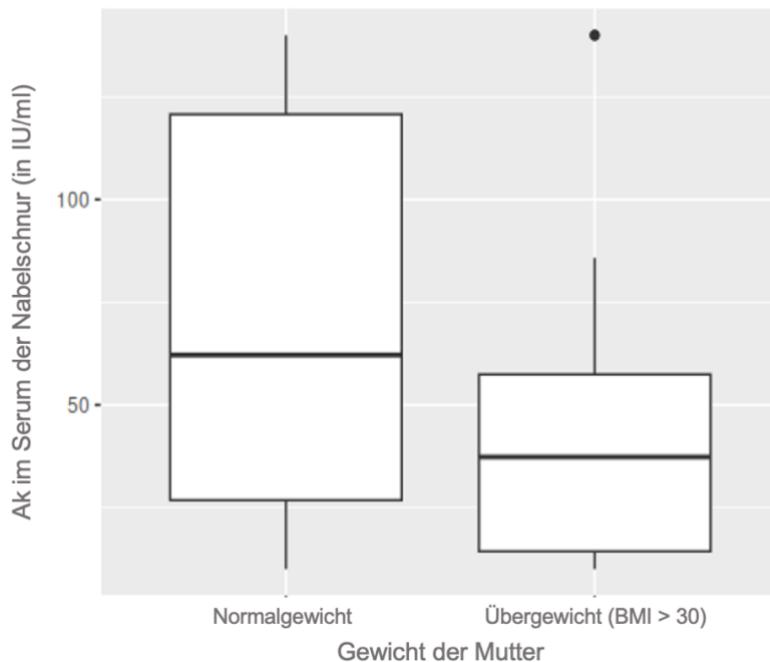


Abbildung 29: Zusammenhang der Nabelschnur-Antikörper und des Gewichts der Mutter

Das Gewicht der Mutter wurde anhand des BMIs in Normalgewicht und Übergewicht unterteilt. Hierbei wurde als Grenzwert der Adipositas ein BMI von über  $30 \frac{kg}{m^2}$  festgelegt, was den gängigen Definitionen in Deutschland entspricht.

Der Zusammenhang des Gewichts und den Ak-Werten wird als Boxplot dargestellt mit der Unterscheidung der Subgruppen Normal- und Übergewicht.

Ak, Antikörper; BMI, Body Mass Index; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

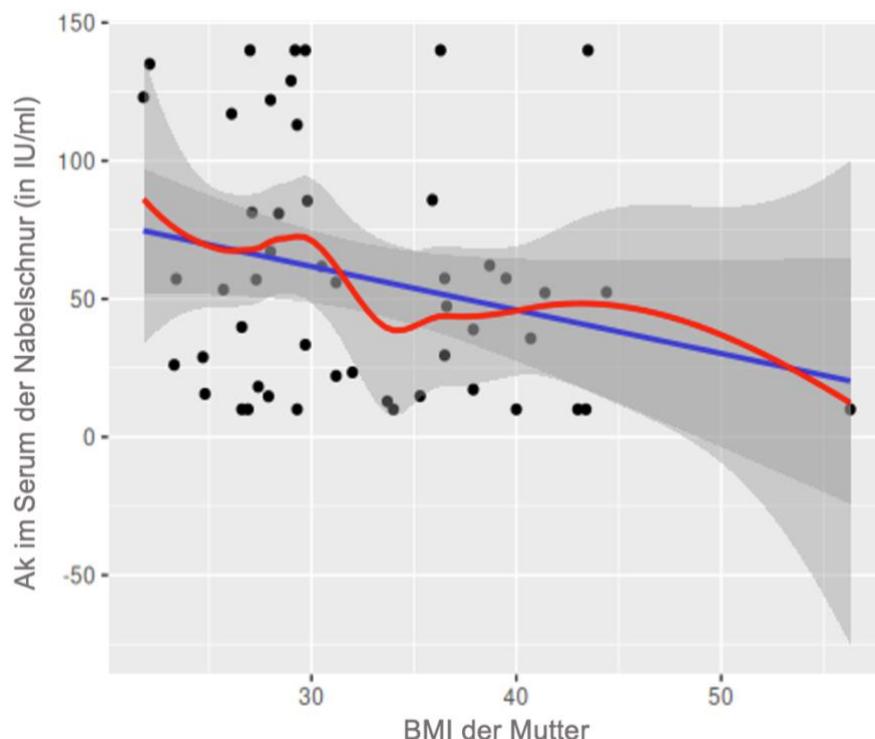


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index der Mutter und den Antikörperwerten des Nabelschnurblutes

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper; BMI, Body Mass Index; IU/ml, internationale Units pro Milliliter

Das Alter der Mutter nimmt auf die Ak im Nabelschnurserum einen signifikanten Einfluss, mit einem p-Wert von  $7,76 \times 10^{-16}$ . Dargestellt ist der Zusammenhang in **Abbildung 31**. Mit steigendem Alter der Mutter steigen auch die Ak-Werte im Nabelschnurblut an.

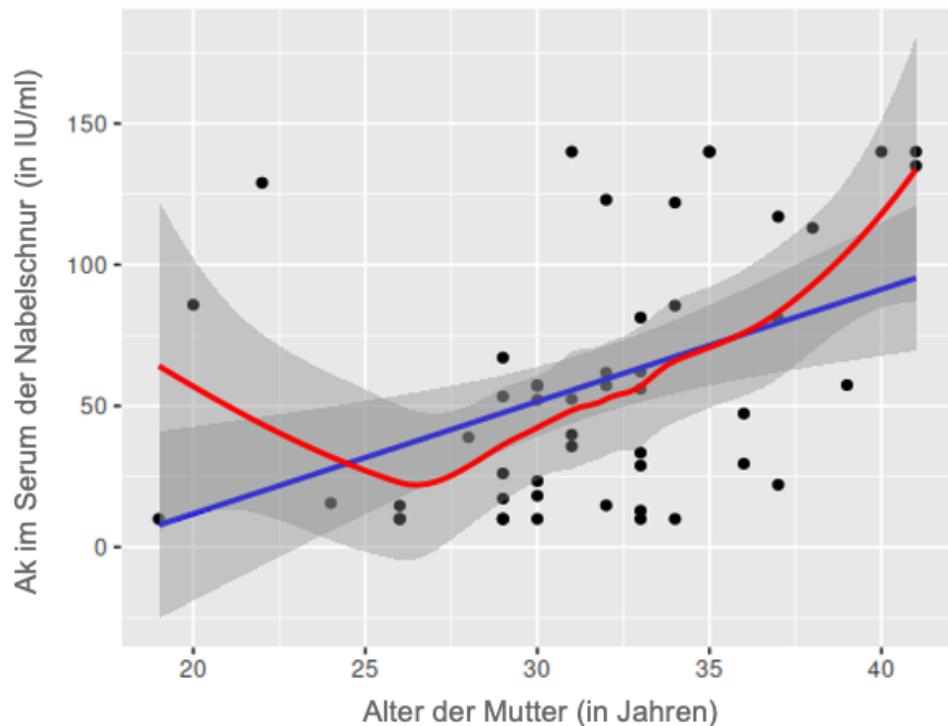


Abbildung 31: Zusammenhang des maternalen Alters und der Antikörper im Nabelschnurserum

Blaue Linie = Darstellung der linearen Regression mittels logarithmischem Mittel

Rote Linie = LOESS-basierter geglätteter Kurvenverlauf

Ak, Antikörper

## 9. Diskussion

In unserer aktuellen Studie haben wir durch die Analyse von Ak-Titern gezeigt, dass die Anzahl der Ak bei den Schwangerschaften stark variiert. Diese Unterschiede sind durch eine Vielzahl an Einflussfaktoren und Zusammenhänge zu begründen, wobei sich kein alleiniger ausschlaggebender Grund feststellen ließ. Im Verlauf der Diskussion werden die verschiedenen Zusammenhänge bewertet und mit weiteren Publikationen verglichen.

### 9.1 Stärken der Studie

Unsere Studie beschäftigt sich mit einem hochaktuellen Thema und eröffnet zahlreiche neue Forschungsansätze. Dabei liefern wir erste Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem Impferfolg und verschiedenen Einflussfaktoren. Die gewonnenen Erkenntnisse stellen einen wichtigen Beitrag dar, um die Pertussisimpfung weiter in der Gesellschaft zu etablieren.

Aufgrund der hohen Anzahl an patientenbezogenen Daten, die in der Studie analysiert wurden, war es uns möglich, eine Vielzahl potenzieller Zusammenhänge zu testen und etwaige Bias und Verfälschungen direkt zu identifizieren und zu markieren.

Der Großteil der Teilnehmerinnen unserer Studie wurde ausschließlich am UKS behandelt, weshalb angenommen werden kann, dass die Rate an Übertragungsfehler bei den patientenbezogenen Daten und der durchgeführten Behandlung gering ist. Dies ist insbesondere in Bezug auf den Zeitpunkt der Impfung, die Art und Dauer der ABT sowie den Zeitpunkt der Geburt relevant.

Alle Probenanalysen wurden innerhalb von zwei Tagen in den Räumlichkeiten der Mikrobiologie des UKS durchgeführt. Mit hoher Sicherheit kann somit eine Verfälschung von Ergebnissen auf Grund unterschiedlicher Laborausstattung (vgl. **7.4.2**) und Interrater-Variabilität ausgeschlossen werden.

Die Erkenntnisse unserer Studie liefern uns mehr Informationen über die Impfung und ihren Nutzen. In der Folge kann das dazu führen, dass mehr Ärzt\*innen die Impfung aktiv empfehlen und die Patient\*innen ein größeres Sicherheitsgefühl, bekommen. Dadurch kann die Impfbereitschaft steigen was wiederum zu einem weiteren Anstieg der Impfquote (vgl. **6.2.2, Abbildung 6**) führen kann (NASSAR et al., 2023).

## 9.2 Bewertung der gemessenen Antikörpertiter mittels Chemilumineszenz-Immunoassay

### 9.2.1 Chemilumineszenz-Immunoassay als Analysemethode

Die von uns eingesetzte CLIA-Methodik wird routinemäßig zur Diagnostik einer Infektion mit B.p verwendet (FEDELE et al., 2018). IgG-PT-Konzentrationen unter 40 IU/ml gelten dabei als negativ, Werte zwischen 40 und 100 IU/ml als intermediär und Werte über 100 IU/ml als positiv, was bei dem Verdacht einer akuten Infektion auf diese hinweist (S.P.A., 2023). Da die IgG-Ak sowohl nach einer Infektion als auch nach einer Impfung ansteigen und plazentagängig sind, erscheint es methodisch sinnvoll, in unserer Studie dieselben Grenzwerte für die Bewertung der Ergebnisse zu verwenden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass das verwendete CLIA-Gerät eine Messspanne von 10 bis 140 IU/ml aufweist (vgl. 7.4.2). Diese technisch bedingte Messspanne limitiert die Aussagekraft insofern, als dass sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Ak-Spiegel nicht exakt quantifiziert werden können. Dies könnte dazu führen, dass einzelne Ergebnisse außerhalb der messbaren Bandbreite liegen und so die tatsächliche Varianz der Ak-Spiegel unterschätzt wird. Andere Studien weisen darauf hin, dass die Wahl des Messverfahrens sowie Unterschiede in dessen Sensitivität die Vergleichbarkeit von Ergebnissen einschränken können (HEALY et al., 2018; HEWLETT, HALPERIN, 1998; PROTACHEVICZ et al., 2019).

Da mit unserem Testverfahren nicht sicher zwischen einer Ak-Steigerung nach Impfung und einer solchen nach natürlicher Infektion unterschieden werden kann, da beide zu einem Anstieg der IgG-PT-Konzentrationen führen, besteht die Möglichkeit, dass ein Teil der Probandinnen während oder kurz vor der Blutentnahme eine Infektion durchlief. Angesichts des häufig asymptomatischen Verlaufs einer B.p-Infektion bei Erwachsenen (siehe 6.1.6) können wir dies klinisch nicht eruieren (DECKER, EDWARDS, 2021; MIGUELENA CHAMORRO et al., 2023). Solche Limitationen sind auch in vergleichbaren Untersuchungen wiederholt benannt worden (GUISO et al., 2011) (HEALY et al., 2013).

### 9.2.2 Einfluss der Schwangerschaftshormone auf die Antikörperreaktion

Im Zuge unserer Studie konnten wir feststellen, dass trotz erfolgter Pertussis-Impfung einige unserer Probandinnen sehr geringe Ak-Spiegel hatten. Ihre gemessenen Ak-Werte lagen unterhalb der vom Hersteller des CLIA-Geräts (DiaSorin) festgelegten Grenze von unter 40 IU/ml, was auf keinen stattgefundenen Kontakt mit dem Erreger hindeuten würde (S.P.A., 2023). Da jedoch alle Frauen in unserer Studie gegen B.p geimpft und somit sicher Kontakt mit den enthaltenen Antigenen(PT, FHA, FIM 2/3, PRN; vgl. Tabelle 4) hatten, stellt sich die Frage, warum manche dennoch Ak-Spiegel unter der Nachweigrenze von 10 IU/ml zeigten.

Ein mögliches Erklärungsmodell hierfür ist die Veränderung des Immunsystems während der Schwangerschaft durch die Sexualhormone, um eine Immunreaktion gegen den Fötus zu minimieren.

Dies geschieht durch eine Verlagerung der zellvermittelten hin zur humoralen Antwort (MACKIN, WALKER, 2021; RÖBL-MATHIEU et al., 2021). Dabei werden inflammatorische Prozesse vermindert und entzündungshemmende Reaktionen mit Zunahme der SSW verstärkt, was in **Abbildung 32** graphisch dargestellt ist. Die Aktivität von Th1, Makrophagen und NK wird durch die steigenden Werte an Östrogenen, Progesteron und Glukokortikoiden vermindert, während regulierende T-Zellen und anti-inflammatorische Zytokine in ihrer Aktivität gesteigert werden (PERRETT, NOLAN, 2017; ROBINSON, KLEIN, 2012).

Dementsprechend ist nicht auszuschließen, dass auch die Reaktion auf die durchgeführte Impfung anders als bei nicht-schwangeren Personen ist. Dennoch sind schwangere Frauen grundsätzlich in der Lage, Immunantworten auf natürliche Infektionen und Impfungen aufzubauen, wie es auch außerhalb der Schwangerschaft der Fall ist (OMER, 2017; RÖBL-MATHIEU et al., 2021).

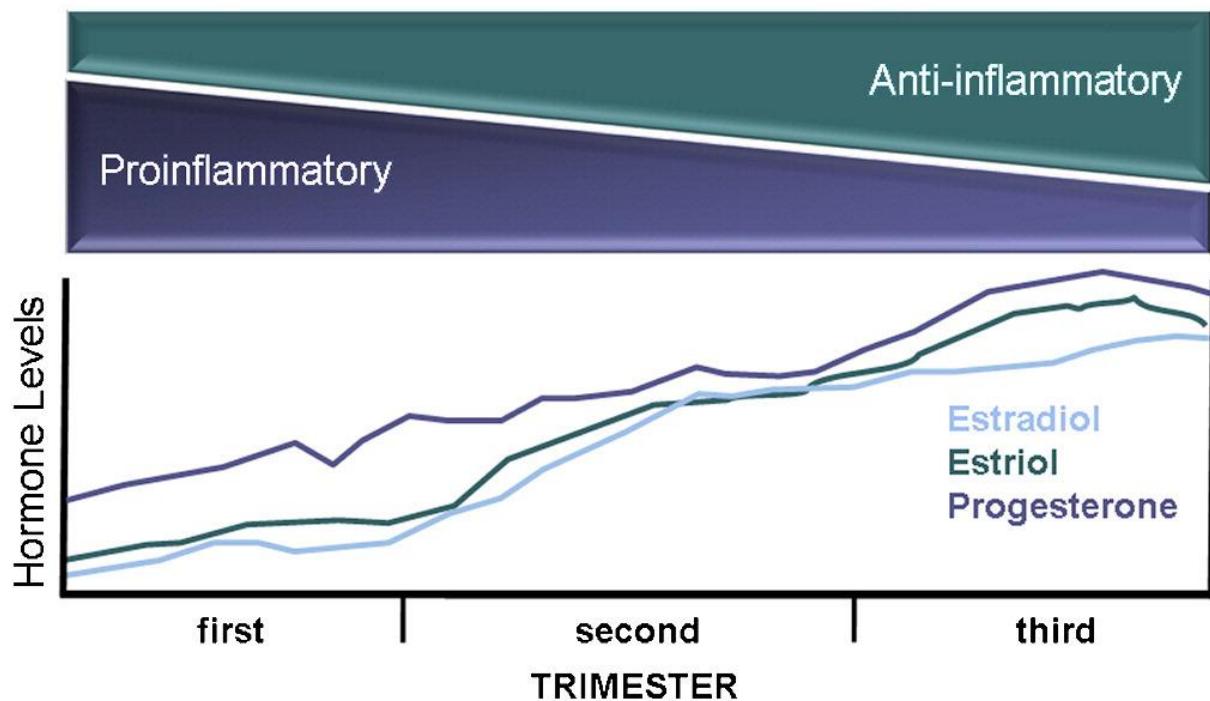


Abbildung 32: Veränderung der Immunreaktionen und der Sexualhormone im Verlauf der Schwangerschaft

Dargestellt sind die Veränderungen der Sexualhormone im Verlaufe der Schwangerschaft und im gleichen Verlauf die Pro- und Anti-inflammatorischen Reaktionen

Abbildung entnommen aus Robinson et al. Horm Behav 2012 (ROBINSON, KLEIN, 2012)

### 9.2.3 Impfversagen als Einfluss auf die Antikörperwerte

Im Rahmen der Diskussion über die Ursachen für die niedrigen Ak-Level ist in Betracht zu ziehen, dass es bei manchen Frauen zu einem Impfversagen oder einer abgeminderten Impfreaktion gekommen sein kann. Diese können durch Herstellungs-, Transport- oder Applikationsfehler, sowie durch individuelle Faktoren des Immunsystems der Frauen entstehen. Die Häufigkeit von Impfversagen variiert stark bei

den verschiedenen Impfungen und liegt statistisch gesehen bei etwa 2% bis 10% (WIEDERMANN et al., 2016a). Dies entspricht in etwa eine bis fünf der 50 Frauen in unserer Studie.

#### 9.2.4 Zeitdauer zwischen Impfung und Geburt im CLIA-Verfahren

Bei einer B.p Infektion kann es bei einem IgG-Test mit dem CLIA-Verfahren während eines sehr frühen Stadiums der Infektion auch zu einem negativem Ergebnis des Tests kommen, da die Ak noch nicht in ausreichender Menge gebildet wurden (S.P.A., 2023). Deshalb stellt sich uns die Frage, ob bei einigen Frauen der Zeitraum zwischen Impfung und Geburt (und dementsprechend zwischen Impfung und Entnahme der Blutproben) zu kurz war und dadurch bei der Blutentnahme der höchste IgG-Wert noch nicht erreicht und gemessen werden konnte. Diese Frage kann unsere Studie nicht beantworten und man bräuchte im Verlauf der postpartalen Wochen weitere Blutproben derselben Frauen, um diese These verfolgen zu können. Auf die Zeitdauer zwischen Impfung und Geburt wird in **9.5.3** weiter eingegangen.

#### 9.2.5 Antikörperwerte der Zwillingschwangerschaften

In unserer Studie wurde bei den fünf Zwillingsgeburten der Mittelwert der Ak-Titer aus den beiden Nabelschnurproben für die statistischen Analysen genutzt (vgl. **7.6**). Dadurch sollte die Vergleichbarkeit mit den mütterlichen Werten vereinfacht werden. Die ermittelten Ak-Spiegel der Geschwister-Proben wiesen jeweils bei allen fünf Paaren eine starke Ähnlichkeit auf, weshalb durch die Bildung des Mittelwerts keine Extremen in unserer Auswertung verloren gingen. Dennoch führte die Mittelwertbildung zu einem Verlust der individuellen Datenviariabilität und könnte subtile Unterschiede oder potenzielle Ausreißer verschleiern.

In der aktuellen Forschung wird diskutiert, ob eine Frühgeburtlichkeit Auswirkungen auf die Übertragungsrate und die Halbwertszeit der maternalen Ak im Nabelschnurblut und im Neugeborenen hat (IMMINK et al., 2025; MAERTENS et al., 2022b). Wenn auf diese Fragen eine Antwort gefunden wird, hätte dies auch Auswirkungen auf die Bewertung der Frühgeburten in unserer Studie.

Alternativ könnten alle Zwillinge ausgeschlossen oder in einer separaten Zwillingsstudie untersucht werden, wie es in der genetischen und immunologischen Forschung üblich ist (BOOMSMA et al., 2002; MARTIN et al., 1997). Solche Studien bieten eine bessere statistische Kontrolle, haben aber wiederum Einschränkungen bezüglich der Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung.

In unserer Arbeit stellte der Mittelwertansatz eine pragmatische Lösung bei begrenzter Fallzahl dar. Zukünftige Untersuchungen sollten diese Aspekte stärker berücksichtigen und Methoden wählen, die die potenzielle Verzerrungen minimieren.

## 9.3 Vergleich der Auswirkungen der Antibiotikatherapie

Auf Grundlage der von Chapman et al. 2022 publizierten Studie „Antibiotic Use and Vaccine Antibody Levels“ (CHAPMAN et al., 2022) wurde zu Beginn der vorliegenden Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass eine ABT während der Schwangerschaft die Ak-Werte im Blut der Nabelschnur und der Mutter reduzieren würde. Allerdings ergab unsere Studie konträr dazu eher höhere Werte in der AB-Gruppe im Vergleich zur Patientengruppe ohne ABT (vgl. **8.4**). Insbesondere bei den mütterlichen Blutproben wurde eine Diskrepanz der Mittelwerte der Ak-Titer zwischen der Patientengruppe mit und ohne ABT festgestellt. Die Nabelschnurproben zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Dennoch ist von einem Zusammenhang der gemessenen Ak-Werte und den AB auszugehen. Da der CLIA-Hersteller DiaSorin ab einem IgG-Wert von > 40 IU/ml von einem Kontakt zu B.p ausgeht, wird ab eben diesem Wert eine suffiziente Immunreaktion erwartet und von uns ein beginnender Schutz gegen eine Infektion angenommen. Auf den Nestschutz wird in **9.6** weiter eingegangen.

Es ist zu bedenken, dass das Immunsystem von Kindern noch nicht vollständig entwickelt und ausgereift ist. Vor allem bei Neugeborenen muss sich das Immunsystem erst an die neue extrauterine Umgebung gewöhnen und sich adaptieren (ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019; RÖBL-MATHIEU et al., 2021; YU et al., 2018). Das könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, weshalb das adulte Immunsystem in unserer Studie anders auf die ABT reagiert als der Kinder in der Studie von Chapman et al. 2022 (CHAPMAN et al., 2022).

Interessant wären dementsprechend Verlaufskontrollen der Ak-Werte im kindlichen Blut und inwieweit diese mit den Werten des Nabelschnurblutes übereinstimmen.

### 9.3.1 Vergleich der durchschnittlichen Gestationswoche

Einen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Gestationswoche wurde zwischen der AB-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt (siehe **8.2.1**). Die Kinder der AB-Gruppe wurden im Durchschnitt über 3,5 Wochen früher geboren. In der Konsequenz wurde der Abstand zwischen Impfung und Geburt im Mittel um zehn Tage geringer, was jedoch nicht signifikant war. Auch der überprüfte Zusammenhang zwischen den Ak-Titern des Nabelschnurblutes und dem Gestationsalter stellte sich als nicht signifikant dar.

Als Gründe für die früheren Geburten nehmen wir die während der Schwangerschaft aufgetretenen Erkrankungen an. In **Tabelle 15** sind die häufigsten Indikationen der ABT beschrieben. Viele dieser Indikationen führen bei unzureichender Therapierbarkeit zu einem früheren Ende der Schwangerschaft – teils iatrogen mittels Einleitung oder Kaiserschnitt, teils durch den spontanen Beginn des Geburtsgeschehens.

Es ist zu diskutieren, weshalb die AB-Gruppe trotz des jüngeren Gestationsalters und der kürzeren Dauer zwischen Impfung und Geburt (vgl. **9.5.3**) die höheren Ak-Werte im Nabelschnurblut aufwies. Natürlich ist bei dieser Überlegung zu bedenken, dass die Differenz der Ak-Werte im Nabelschnurblut der beiden

Gruppen nicht signifikant war. Dennoch ist zu empfehlen, die Gründe für den Anstieg der Ak-Werte in der AB-Gruppe zu eruieren und zu evaluieren, ob eine gesonderte Untersuchung mit weiteren Differenzierungen zu einem signifikanten Ergebnis führen würde.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass alle drei Frühgeburten unserer Studie AB während der Schwangerschaft erhielten (vgl. **8.2.1, Tabelle 13**). Dementsprechend wird dadurch das mittlere Gestationsalter der AB-Gruppe signifikant gesenkt, was zu einer Verzerrung des Mittelwerts im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ABT führt.

## 9.4 Vergleich der Auswirkungen einer Kortikosteroidtherapie

### 9.4.1 Allgemeine Risiken

Generell weisen Kortikosteroide viele Nebenwirkungen auf, die kardiovaskulär, metabolisch, muskuloskelettal, gastrointestinal, immunologisch, dermatologisch und psychiatrisch Einfluss auf den gesamten Körper nehmen können (LIU et al., 2013). Am häufigsten hierbei kommt es zu Erbrechen, Verhaltensänderungen, Osteoporose, Bluthochdruck und einer erhöhten Infektanfälligkeit (LIU et al., 2013).

Die Risiken, die sich durch eine ANS während der Schwangerschaft für Mutter und Kind ergeben wurde bereits in **6.4** näher beschrieben. Hierbei kann es insbesondere zu Nebenwirkungen in der fetalen Entwicklung mit einem erhöhten Risiko für psychische oder neurokognitive Störungen kommen, sowie zu einem erhöhten Risiko für die Mutter an Gestationsdiabetes zu erkranken (BERGER et al., 2022). In der neonatalen Periode können insbesondere bei vorangegangenem Gestationsdiabetes Hypoglykämien und Infektionen aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der Kortikosteroide auftreten, sowie intrakranielle Blutungen entstehen (MCGOLDRICK et al., 2020). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Indikation einer ANS einer sorgfältigen Abwägung bedarf und der Zeitpunkt der Kortikosteroidgabe mit Bedacht gewählt werden sollte.

### 9.4.2 Indikation und Zeitpunkt der Kortisontherapie

Alle während der Studie verabreichten RDS-Prophylaxen wiesen eine eindeutige medizinische Indikation auf, aus welcher das Risiko einer Frühgeburt hervorging. Dennoch endeten nur zwei der 13 risikobehafteten Schwangerschaften tatsächlich in einer Frühgeburt. Durchschnittlich sind es ungefähr 40% alle Schwangerschaften mit ANS, die bis nach der 37. SSW andauern (NINAN et al., 2023). In unserer Studie waren es nahezu 85% der Schwangerschaften. Dabei zu bedenken ist, dass keine genau Abbildung der Gesamtbevölkerung oder des gesamten Patientenstamms des UKSs in unserer Studie stattfand und es zu keinem Einschluss von extremen Frühge borenen kam. Einer der Gründe hierfür ist, dass die extremen Frühgeburten vor dem standartmäßigen Impfzeitpunkt im dritten Trimenon endeten und dementsprechend kein Einschluss in unsere impfbezogenen Studie möglich war (DGGS,

GEBURTSHILFE, 2022; STIKO, 2020). Auch ist bei Frühgeborenen die Probengewinnung aus der Nabelschnur erschwert, da die Gefäße kleiner, unreifer und dadurch blutärmer sind als bei termingerechten Geburten.

Im Durchschnitt wurde in unserer Studie die RDS-Prophylaxe 55 Tage vor der Geburt verabreicht, wobei die minimale Abstandsdauer 13 Tage und die maximale 108 Tage betrug. Dementsprechend war jede der durchgeführten Prophylaxen außerhalb des Zeitintervalls (24 Stunden bis sieben Tage), in dem von einem Schutz des Neugeborenen durch die Kortikosteroide gesprochen wird (BERGER et al., 2022). Somit waren retrospektiv betrachtet diese RDS-Prophylaxen unnötig und führten laut mehreren Publikationen, wie die von Berger et all. (SGGG, 2022) zu einem erhöhten Risiko für das Neugeborene eine Hirnblutung oder weitere Nebenwirkungen zu erleiden (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; WYNNE et al., 2020). Damit kann man diskutieren, ob eine strengere Abwägung der Indikationen für eine RDS-Prophylaxe sinnvoll wäre. Hierfür wäre ein Follow-Up der Kinder von Bedeutung, da so die tatsächlichen Auswirkungen der RDS-Prophylaxe auf die Kinder in die Bewertung mit einfließen könnte.

#### 9.4.3 Doppeltherapie mit Antibiotika und Kortison

Unsere Studie erlaubt aufgrund der hohen Rate an Doppeltherapien mit AB und Kortikosteroiden keine Aussage darüber, ob die gemessenen Ak-Werte durch die ABT, die ANS oder die Kombination bedingt sind oder einer anderen Ursache zuzuordnen sind.

Wie Kemp et al. darlegen, wirken Kortikosteroide auf das intrauterine Immunsystem und können die Produktion und die plazentare Übertragung von maternalen Ak beeinflussen (KEMP et al., 2018). Dabei können sowohl gewebeschützende als auch immunmodulierende Effekte auftreten. Gleichzeitig ist auch bekannt, dass ABT in der Schwangerschaft immunologische Prozesse beeinflussen können, was auch Auswirkungen auf das fetale Immunsystem und die Ak-Werte im Nabelschnurblut haben kann (BOOKSTAYER et al., 2015). Unsere Studie kann keine sichere Antwort auf die Frage bieten, ob die erlangten Ergebnisse, die die ABT betreffen, nicht auch durch die ANS beeinflusst wurden oder sogar ausschließlich durch die ANS zustande kamen. Hierfür wäre eine größere Studie mit größeren Gruppen der Einzeltherapien mit ABT oder ANS erforderlich.

Da viele Infektionen in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergehen haben viele Frauen in unserer Studie sowohl die ABT als auch die ANS erhalten. Meist besteht die Infektion bereits über einen längeren Zeitraum und eine ABT wurde bereits begonnen, bis zusätzlich eine RDS-Prophylaxe aufgrund des Frühgeburtsrisikos begonnen wird. Deshalb wurde bei sechs der 13 Frauen mit ANS im Vorfeld eine ABT begonnen, bei weiteren sechs die ANS und ABT am selben Tag und nur einer Frau erhielt zuerst die ANS und erst im späteren Verlauf zusätzlich eine ABT. So wird versucht, die Risiken und Nebenwirkungen der ANS zu umgehen.

## 9.5 Stellenwert des Impfzeitpunktes

### 9.5.1 Durchführung der Impfung

Da bei mehreren Probandinnen unserer Studie die Impfung im ambulanten Setting bei ihrem niedergelassenen Gynäkologen durchgeführt wurden, mussten wir uns bei der Dokumentation der Impfdaten auf die Angaben aus dem Mutterpass oder dem Impfpass verlassen. Dementsprechend kann keine hundertprozentige Sicherheit bezüglich der Korrektheit der dokumentierten Impfzeitpunkte gewährleistet werden. Eine fehlerhafte Dokumentation kann demnach zu Verfälschungen der Ergebnisse führen.

Obwohl die bestehenden STIKO-Empfehlungen deutschlandweit gelten, werden diese nur teilweise korrekt in den umliegenden gynäkologischen Arztpraxen durchgeführt ((SGGG), 2022; ARGONDIZO-CORREIA et al., 2019). Teils wurde der Impftermin zu Beginn des dritten Trimenons verpasst und erst Wochen später geimpft, wodurch der Abstand zwischen Geburt und Impfung geringer wurde. Aber auch zum Ende des zweiten Trimenons wurden manche Frauen schon verfrührt geimpft.

### 9.5.2 Schwangerschaftswoche der Impfung

Der optimale Zeitpunkt der Impfung sollte zu der stärksten plazentaren Übertragung der Ak, zu den höchsten Ak-Level des Neugeborenen und damit zu dem besten Nestschutz für das Neugeborene führen. Gleichzeitig sollte er eine minimale Beeinträchtigung der Immunreaktionen der Kinder auf ihre eigene Impfung nach einigen Lebensmonaten darstellen (ABU RAYA et al., 2014a). Es konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eine pertussishaltige Impfung erhalten haben, einen geringeren Ak-Anstieg bei ihrer ersten eigenen Impfung aufwiesen (ENGLUND et al., 1995). Nach den Boosterimpfungen war dieser Ak-Mangel allerdings nicht mehr signifikant und die Kinder wiesen denselben Schutz auf wie Kinder, die aufgrund der nicht vorhandenen maternalen Ak schon bei der ersten B.p.-Impfung mehr Ak produziert hatten (CAMPBELL et al., 2018; MAERTENS et al., 2022a). Dementsprechend zielt der ideale Impfzeitpunkt auf den höchsten plazentaren Ak-Transfer ab, der in vielen Studien und Leitlinien definiert ist (ABU RAYA et al., 2014a; SEEDAT, RKI, 2020; SGGG, 2022).

Nur vier der 50 Impfungen lagen außerhalb der von der CDC als ideal angesehenen Zeitspanne der SSW für die Impfung (vgl. **Abbildung 14**) (CDC, PREVENTION, 2013). Bezieht man auch die in der 27. SSW durchgeführten Impfungen ein und geht dementsprechend nach den in Deutschland durch die STIKO bestehenden Standards, sind es sieben Frauen (SEEDAT, RKI, 2020). Bei diesen Fällen ist nicht sicher zusagen, wie sich die Ak-Werte entwickelt hätten, wäre der oben beschriebene Zeitraum eingehalten worden. Es ist unklar, ob es in diesen Fällen zu einem signifikanten Einfluss auf die Impfung gekommen wäre und dies nur durch eine zu kurze oder lange Dauer der Impfung nicht dargestellt werden konnte.

Fünf dieser Frauen erhielten die Impfung vor Beginn des dritten Trimenons, dennoch waren nicht alle dieser Frauen außerhalb der empfohlenen Dauer zwischen Impfung und Geburt. Drei der Frauen erhielten die Impfung in der 27. SSW und dementsprechend nur maximal sieben Tage vor Beginn des dritten Trimenons. Da nur wenige Tage bis zum Erreichen des empfohlenen Impfintervalls fehlen, kann man davon ausgehen, dass sich die Ak-Werte bei Geburt nur marginal verändert hätten, wenn die Impfung in der 28. Schwangerschaftswoche erfolgt wäre. Zwei der fünf Frauen wiesen ein erhöhtes Frühgeburtlichkeitsrisiko auf, was das Vorziehen der Impfung in das zweite Trimester rechtfertigt, wie es von der STIKO empfohlen wird (SEEDAT, RKI, 2020). Da versucht wird die Frauen mit einem hohen Risiko der Frühgeburtlichkeit früher zu impfen, hat des Immunsystems der Mutter trotz der verfrühten Geburt im besten Fall genügend Zeit für die Ak-Reaktion und für die Ak-Übertragung über die Plazenta zum Ungeborenen.

Die signifikante Korrelation der Ak-Werte mit der SSW wird in **Abbildung 17** dargestellt. Bei zunehmender SSW der Impfung sinkt der gemessene Ak-Wert im Nabelschnurblut. Es ist jedoch anzumerken, dass diese Beobachtung mit einer Einschränkung einhergeht, da die Proben mit einer sehr frühen Impfung ebenfalls einen niedrigen Ak-Wert aufweisen. Zudem ist eine starke Streuung der gemessenen Werte festzustellen, die auf die vergleichsweise hohe Anzahl der Impfungen in den SSW 27 bis 33 zurückzuführen ist. Da in unserer Studie kein Einfluss auf den Impfzeitpunkt genommen wurde und alle Impfungen, die im UKS durchgeführt wurden, nach den geltenden deutschen Richtlinien erfolgten, wurden die meisten Impfungen in eben diesen SSW durchgeführt. Um den absinkenden Trend der Ak-Level zu verdeutlichen wäre eine größere Studienkohorte mit deutlicheren Unterschieden in den Impfzeitpunkten während der Schwangerschaft sinnvoll. Um die ethische Komponente der Variation des Impfzeitpunktes zu berücksichtigen, könnte eine retrospektive Analyse durchgeführt werden. Dadurch würde dies zu keiner aktiven Inkaufnahme einer Reduktion der Ak-Werte bei den Kindern der Proband\*innen mit früheren Impfzeitpunkten führen, was wiederum zu einem geringeren Schutz gegen B.p des Neugeborenen führen würde.

### 9.5.3 Dauer zwischen Impfung und Geburt

Der Mittelwert der Dauer zwischen Impfung und Geburt betrug in unserer Studie 57 Tagen und lag damit deutlich unter den 90 Tagen aus der STIKO-Empfehlung, ist aber dennoch weit von den 14 Tagen als Mindestgrenze entfernt ist (SEEDAT, RKI, 2020). Obwohl Schwangerschaften mit einem erhöhten Frühgeburtlichkeitsrisiko bereits zum Ende des zweiten Trimenons geimpft werden sollten (STIKO, 2020), wurden die drei Frühgeburten in unserer Studie erst zu Beginn des dritten Trimenons geimpft, wodurch bei allen dreien der Impfabstand zur Geburt recht kurz war (vgl. **Tabelle 13**). In der Folge wurde der Mittelwert der Abstandsdauer durch die drei Frühgeburten deutlich reduziert.

In den Proben mit einer Dauer von unter 30 Tagen zwischen Impfung und Geburt wurden meist niedrige Werte gemessen. Aber auch in der als optimal angesehenen Dauer waren Blutproben mit niedrigen Ak-Werten enthalten.

Eine Dauer von unter 14 Tagen zwischen Impfung und Geburt gab es in unserer Studie nur bei zwei Fällen (vgl. **Tabelle 13**). Aufgrund der Tatsache, dass die Werte der Ak im maternalen Blut und Nabelschnurblut bei den beiden Fällen normwertig und in der Mitte der Spannweite der gemessenen Ak-Werte lagen (siehe **8.2.2, Abbildung 16**), erfolgte kein Ausschluss aus der Studie. In dem einen Fall fehlten aufgrund der Frühgeburt lediglich zwei Tage zum Erreichen der 14 Tage. Bei der zweiten Patientin, die keine Frühgeburt entband, wurden die 14 Tage nur um wenige Stunden unterschritten, sodass wir auch hier es nicht für sinnvoll hielten die Patientin von der Studie auszuschließen. Dennoch ist eine leichte Verschiebung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Unsere Studie erlaubt keinen Vergleich der Ak-Werte zwischen geimpften und nicht-geimpften Personen. Damit ist auch keine Aussage möglich, inwieweit die Impfung mit einem geringeren Abstand als 14 Tage zwischen Impfung und Geburt oder einer Impfung vor Beginn des dritten Trimenons dennoch einen Effekt im Vergleich zu keiner Impfung hatte. Dementsprechend können wir auch keine Rückschlüsse darüber treffen, wie der Transfer der Ak über die Nabelschnur durch die Impfung verändert wird. Für diese Erkenntnisse, die durchaus Relevanz besitzen, ist eine weitere Studie notwendig, die auf Grundlage unserer erworbenen Ergebnisse aufgebaut werden könnte. Obwohl der Mittelwert unserer Studie unter den 90 Tagen lag wurde bei vielen unserer Proben ein hoher Ak-Wert gemessen. Dementsprechend stellt sich uns die Frage, inwiefern die empfohlenen 90 Tage dem tatsächlichen benötigten Abstand zwischen Impfung und Geburt für eine gute plazentare Ak-Übertragung entsprechen und ob man die empfohlene Zeitspanne überarbeiten sollte.

## 9.6 Bewertung des Nestschutzes der Neugeborenen

Es wird angenommen, dass jedes Ereignis während der Schwangerschaft welches die mütterliche Immunität beeinflusst, auch die des Feten beeinflussen kann. Ausgehend von der „Developmental Origins of Health and Disease“-Hypothese muss davon ausgegangen werden, dass die Mutter betreffende Ereignisse während der pränatalen Entwicklung großen Einfluss auf die Gesundheit des Kindes haben (CHERAYIL, JAIN, 2024). Studien, wie die von Gall et al. zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit den Nestschutz zu erreichen, wenn eine Impfung während der Schwangerschaft durchgeführt wurde als ohne diese (GALL et al., 2011). Um unsere Studie auf die Einflussfaktoren der Impfung zu fokussieren, haben wir diesen Vergleich nicht erneut verifiziert, sondern dass Ergebnis der vorangegangenen Studien als gegeben angesehen und unseren Fokus auf die Suche möglicher Ursachen für den nicht erreichten Nestschutz trotz Impfung gelegt.

Weitere Studien, wie die von Shakib et al. haben ergeben, dass etwa 75% der Neugeborenen keinen effektiven Nestschutz mit einem adäquaten Ak-Spiegel gegen Keuchhusten aufweisen. Bei ungefähr 90% der Säuglinge wurden sehr geringe Ak-Level im Alter von sechs Wochen gemessen (SHAKIB et al., 2010). Healy et al. stellten fest, dass, obwohl Mütter in der Lage sind, IgG-Ak gegen B.p plazentar an ihr Ungeborenes weiterzugeben, die tatsächlichen Ak-Spiegel bei Neugeborenen jedoch oft gering

sind und rasch abnehmen (HEALY et al., 2004). Dementsprechend haben viele der Neugeborenen einen mangelhaften Nestschutz.

Angesichts dieser geringen Werte betonten Mooi und de Greeff in ihrer Veröffentlichung 2007 wie wichtig die Pertussisimpfung für werdende Mütter ist. Diese Impfung kann dabei helfen, Neugeborene ab dem ersten Lebensmoment zu schützen, bis sie in der Lage sind, mit Hilfe von Impfstoffen eine eigene Immunität zu entwickeln (MOOI, DE GREEFF, 2007).

Es ist wichtig anzumerken, dass bisher (stand Juli 2025) keine festgelegte Mindestmenge an plazentarem Ak-Transfer und/oder Ak-Spiegeln beim Säugling existiert, die erforderlich ist, um einen angemessenen Nestschutz des Säuglings gegen B.p zu gewährleisten. Gemäß Smallenburg et al. wird ab einem Ak-Level von 20 U/ml ein individueller Schutz angenommen (SMALLENBURG et al., 2014), während bei von dem Hersteller DiaSorin des CLIA-Geräts ab einem Ak-Wert > 40 IU/ml von einer Immunreaktion durch Kontakt zu B.p beziehungsweise zu dem Virulenzfaktor PT ausgegangen wird (S.P.A., 2023). Da auch in den Impfungen PT enthalten ist gehen wir ab ähnlichen Ak-Spiegeln von einem Nestschutz nach Impfung aus.

### 9.6.1 Einfluss des plazentaren Antikörpertransports

Der plazentare Transport der Ak von Mutter zu Kind betrug 48,5% bis 404,2%. Alle prozentualen Werte sind in **Abbildung 26** veranschaulicht. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass in der Gruppe ohne AB der Transport der Ak prozentual höher ist und dementsprechend die Kinder eine bessere Chance auf einen gut wirksamen Nestschutz haben. Zu beachten ist, dass es in unserer Studie mehr Proben ohne AB gibt, weshalb der maximale, minimale und mittlere Wert zum Vergleich der beiden Gruppen gut geeignet ist. Die Übertragungsrate der IgG von der Mutter auf den Fötus ist jedoch nicht allein abhängig von der Anzahl der Ak im mütterlichen Blut und dem Zeitpunkt der Impfung. Studien stellten fest, dass neben der absoluten Anzahl der vorhandenen Ak im mütterlichen Blut auch der IgG-Subtyp (IgG1 bis IgG4) der Mutter eine Rolle bei der Übertragung spielt, ebenso wie die Durchblutung und Gesundheit der Plazenta (CHU, ENGLUND, 2017). In 17 Studien wurden die Übertragungen der IgG-Subtypen analysiert, wobei die mittlere Übertragungsrate über die Plazenta bei IgG1 am höchsten war, gefolgt von IgG3 und IgG4. Die geringste Übertragungsrate wurde bei dem Subtyp IgG2 beobachtet (ABU-RAYA et al., 2022; CLEMENTS et al., 2020; JENNEWEIN et al., 2019). Darüber hinaus können Vorerkrankungen der Mutter, wie etwa eine Hypergammaglobulinämie, sowie Infektionskrankheiten, wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder Malaria die Übertragung um bis zu 40% vermindern (DE MORAES-PINTO et al., 1998; HARTTER et al., 2000; JONES et al., 2011). Diese weiteren Einflussfaktoren der Übertragung wurden in unserer Studie nicht untersucht, sodass wir hierzu keine Aussagen über ihre Relevanz bezüglich der Ergebnisse treffen können.

### 9.6.2 Geburtsmodus als Einflussfaktor

Einen weiteren Einfluss auf den Nestschutz kann der Geburtsmodus haben. Dies ist insbesondere in dem Zeitpunkt des Abklemmens der Nabelschnur begründet. Eine Sectio caesarea ist ein wesentlich schnellerer Geburtsvorgang, bei dem auch die Nabelschnur früher durchtrennt wird, da die Versorgung der Mutter mit im Vordergrund steht. Im Rahmen einer vaginalen Geburt hat sich in der Geburtshilfe der Trend hin zum sogenannten "verspäteten Abnabeln" etabliert. Hierbei wird gewartet, bis die Nabelschnur nicht mehr pulsiert und blutleer erscheint. Erst dann wird die Verbindung zwischen Mutter und Kind durchtrennen. Dadurch soll das Neugeborene mehr Blut (und damit auch mehr Ak) aus der Plazenta erhalten (MCDONALD et al., 2013). In der klinischen Forschung wird weiterhin diskutiert, welche Methode des Abklemmens der Standard sein sollte. Mehrere Forschungsgruppen, darunter die WHO und die DGGG-Leitlinien empfehlen das späte Abnabeln bei reif Geborenen mit unkompliziertem Geburtsverlauf, wobei hier nur auf den Hämoglobingehalt, die Erythrozytenmenge und den Eisengehalt des kindlichen Blutes eingegangen wird (FOGARTY et al., 2018; STICHTENOTH, 2022; WHO, ORGANIZATION, 2014).

62% der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten entbanden per Kaiserschnitt. Die deutschlandweite Kaiserschnittrate betrug im Jahr 2023 demgegenüber nur 32,2% (DESTATIS, 2025). Im Saarland, dem Bundesland, in dem die Studie durchgeführt wurde, lag die Kaiserschnittrate mit 36,4% etwas über dem Bundesdurchschnitt (DESTATIS, 2025). Dennoch ist dies sehr viel geringer als unsere erzielten Raten. Dies ist der Grund dafür, dass sich die Ergebnisse nicht auf die gesamte Population übertragen lassen.

Durch unsere vielfältigen Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie und der alleinigen Probensammlung an einem universitären Klinikum, dem UKS, gibt es viele Gründe, weshalb es bei unseren Probandinnen zu mehr Sectiones caesarea kam als im bundesweiten Schnitt. In **Abbildung 33** sind die Entbindungsrraten dargestellt. Da wir aber nur Nabelschnurblut für unsere Messungen verwendet haben und nicht die Gesamtzahl der Ak durch eine Blutentnahme des Kindes bestimmt haben, können unsere Ergebnisse keine Aussage über den Effekt des Geburtsmodus auf den tatsächlichen Nestschutz es Neugeborenen treffen. Hierfür werden weitere Untersuchungen und Studien in der Zukunft benötigt, die unsere Überlegungen verifizieren und den postpartalen Ak-Verlauf im kindlichen Blut darstellen.

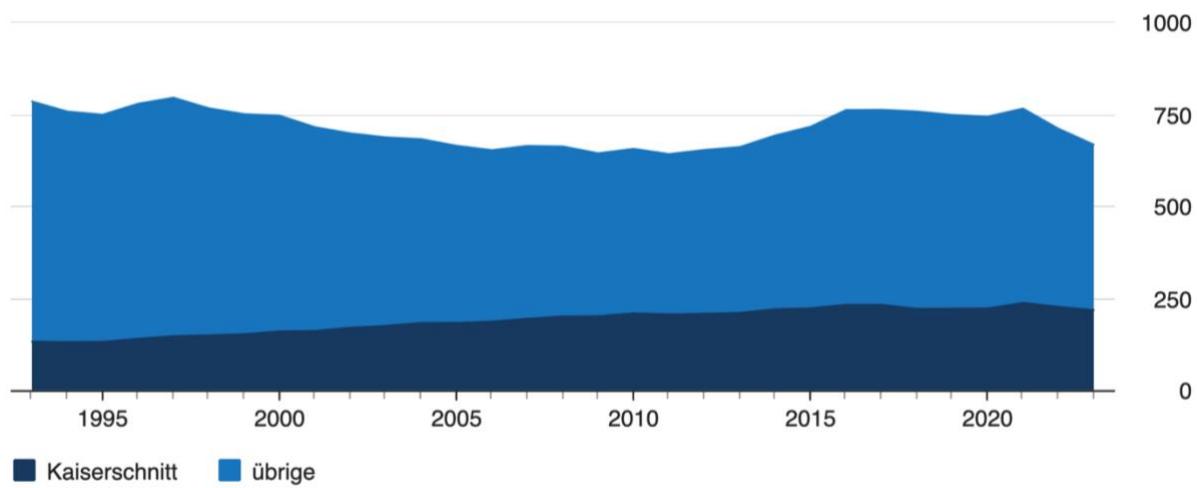


Abbildung 33: Krankenhausentbindungen 2023

Dargestellt sind alle Krankenhausentbindungen im Jahr 2024 in Tausend. Unter „Übrige“ sind spontane vaginale Entbindungen, Saugglockenentbindungen und die Entbindung mit Hilfe der Geburtszange zusammengefasst.

Abbildung entnommen aus dem Statistischen Bundesamt (Destatis) 2025 (DESTATIS, 2025)

Da es bisher (stand Juli 2025) keine Studien gibt, die die kindlichen Ak oder Ak-Level der Nabelschnur bei verschiedenen Entbindungsarten vergleicht können wir keine Aussage über die Relevanz der unterschiedlichen prozentualen Verteilung der Geburtsmodi unserer Studie im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in Deutschland. Dementsprechend können wir unsere gemessenen Werte nicht in den Zusammenhang mit weiteren Studien einordnen und abschätzen, inwieweit es durch die unterschiedlichen Geburtsmodi tatsächlich zu einer Veränderung der Ak-Werte im Nabelschnurblut und im kindlichen Blut kommt.

### 9.6.3 Bewertung der Sinnhaftigkeit der Impfung für den Nestschutz in Zusammenschau der Ergebnisse

Mit IgG-Ak-Werten im Nabelschnurblut von bis zu 404,2% des mütterlichen Werts ist die Impfung durchaus als sinnvoll anzusehen, da mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Nestschutz erreicht wird. Diese gewonnenen Ergebnisse stehen im Einklang mit bereits vorliegenden Studien, wie beispielsweise der von Gall et al. 2011 publiziert. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ak-Spiegeln der Mutter und des Neugeborenen festgestellt werden (GALL et al., 2011). Ebenfalls in der Studie von M. Edwards stellten sich die gemessenen Ak-Titer der Nabelschnur denen der Mutter als sehr ähnlich dar (EDWARDS, 2003).

Es konnte nicht nur ein Zusammenhang zwischen den maternalen und kindlichen Ak-Werten festgestellt werden, sondern auch eine Beeinflussung dieser Werte durch weitere Faktoren. Dabei ist festzuhalten, dass die Impfung in jeder Schwangerschaft sinnvoll ist, vor allem wenn potenziell negative Einflussfaktoren auf die Ak-Level mit der Folge einer Verminderung dieser vorliegen. In diese Fällen erscheint die Impfung sogar noch wichtiger, da die meisten Einflussfaktoren bei komplikationsreichen

Schwangerschaften vorliegen. Damit haben die Kinder nach Geburt trotz der Komplikationen und Risiken eine höhere gesundheitliche Sicherheit und eine bessere Chance auf einen starken Nestschutz während der Neugeborenen- und Säuglingszeit (EDWARDS, 2003).

## 9.7 Einschätzung der Frühgeburten

Eine Einordnung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Frühgeburten ist im Zuge der Größe unserer Kohorte als nicht sinnvoll zu erachten. Dies ist damit zu begründen, dass in unser Studie nur drei Frühgeburten eingeschlossen wurden (vgl. **Tabelle 12** und **Tabelle 13**) und es somit nicht möglich ist auf Grundlage dieser Datenlage Ergebnisse abzuleiten und in einen größeren Kontext einzuordnen. Um diesen Zusammenhang näher zu erforschen, bedarf es eines anderen Studiendesigns und einer Fallzahlerhöhung. Da in der vorliegenden Studie jedoch andere Fragestellungen im Vordergrund standen, wurde die Variable "Frühgeburtlichkeit" erst im Nachhinein bei der Auswertung der gesammelten Daten berücksichtigt. Eine Studie, die sich mit dem potenziellen Zusammenhang und der Einflussnahme von Frühgeburten im Vergleich zu termingerechten Entbindungen auseinandersetzt, kann dementsprechend weitere wesentliche Informationen über die Ak-Werte der Neugeborenen erzielen.

Eine Forschungsgruppe der Yale School of Medicine führte eine Studie durch, in der sie das Blut von Frühgeborenen im Alter von sechs bis sieben Monaten untersuchte. Dabei stellte sich heraus, dass die Frühchen bereits über sämtliche Arten von Immunzellen, einschließlich T- und B-Gedächtniszellen, verfügen. Allerdings zeigte sich im Vergleich zu reif geborenen Säuglingen, dass bei den Frühchen proinflammatorische Zellreihen und Proteine stärker aktiv waren und erst später abgebaut wurden (MEDICINE, 2024). In weiteren Studien wird erörtert, ob sich das Immunsystem von Frühgeborenen im Vergleich zu termingerechten Säuglingen unterscheidet (CATES et al., 1988; OMEñACA et al., 2005; VERMEULEN et al., 2010). Hier ist die Datenlage noch nicht vollständig und eine allgemeine Meinung hat sich bisher noch nicht etabliert. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf die postpartale Immunreaktionen gelegt. Wie sich eine Frühgeburt auf die bei der Geburt vorhandenen Ak auswirkt, wurde nach unserem Wissenstand (stand Juli 25) noch nicht untersucht. Dementsprechend können wir unsere Werte der drei Frühgeburten nicht in den Kontext von weiteren Studien einordnen und Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potenziellen Veränderung der Ak ziehen, hätten die Schwangerschaften fortbestanden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen deutschen S2k-Leitlinien die Kortikosteroidgabe bei drohender Frühgeburt als Standard empfehlen, wodurch eine alleinige Betrachtung des Faktors 2Frühgeburt“ ohne den Einfluss der ANS nur schwierig möglich ist (DGGG, GEBURTSHILFE, 2022). Laut der “Bundesauswertung Geburtshilfe 2021“ des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erhielten in Deutschland 96,53 % der Mütter mit drohender Frühgeburt, eine ANS zur RDS-Prophylaxe (IQTIG, GESUNDHEITSWESEN, 2021). Die hierzu weiterführenden Gedanken und die Bewertung der ANS als Einflussfaktor der Ak-Werte wurden bereits in **9.4** diskutiert.

## 9.8 Diskussion verschiedener Einflussfaktoren auf unsere durchgeführten Messungen

### 9.8.1 Allgemeine Bewertung aller beurteilten Einflussfaktoren

Unter **8.7** wurden unsere Ergebnisse der potenziellen Einflussfaktoren dargestellt. Hierbei zeigte nur das maternale Alter einen signifikanten Einfluss auf die mütterlichen Ak, wobei mit zunehmendem Alter auch die Anzahl der Ak anstieg. Auf die Ak des Nabelschnurblutes konnten signifikante Einflüsse des Alters und des Körpergewichts der Mutter gefunden werden.

Der in anderen Publikationen festgestellte signifikante negative Einfluss einer Frühgeburtlichkeit auf die übertragenden Ak-Werte konnte bei uns nicht festgestellt werden (HEININGER et al., 2009; VAN DEN BERG et al., 2010). Eine Signifikanzanalyse war auf Grund einer zu kleinen Fallzahl der Subgruppe „Frühgeburten“ in unserer Studie nicht möglich (vgl. **8.2.1** und **9.7**).

### 9.8.2 Einschätzung der Vorerkrankungen der Mutter

Aus der vorliegenden Studie wurden alle Frauen ausgeschlossen, die eine Erkrankung hatten, die durch die Erkrankung selbst, oder durch die erforderlichen Medikamente, zu einer Modifikation oder Inhibition des Immunsystems führen. Wir haben Frauen mit Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und Asthma nicht aus der Studie ausgeschlossen, da unseres Wissenstands nach (stand Juli 2025), die Erkrankungen zwar mit dem Immunsystem zusammenhängen, sie aber keine Auswirkung auf den Impferfolg und die Übertragungsrate auf das Ungeborene haben (LEONARDI et al., 2011; VAN DEN STEEN et al., 2023; VILLAR-ÁLVAREZ et al., 2022).

Wir dokumentierten alle uns bekannten Vorerkrankungen der teilnehmenden Frauen und befragten sie während der Studienaufklärung über diese. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass Vorerkrankungen nicht dokumentiert wurden und die Frau uns diese nicht mitgeteilt hat, wodurch es zu einer Verfälschung unserer Ergebnisse kommen könnte.

Alle seltenen Vorerkrankungen, die nicht zum Ausschluss aus der Studie führten, fassten wir als „weitere Erkrankungen“ zusammen. Dabei gab es zwischen einer und zwölf Patientinnen, die jeweils von diesen Faktoren betroffen waren. Im Falle einer expliziten Fragestellung bezüglich des Einflusses und des Zusammenhangs eines Faktors kann eine Studie mit ebenjenem Ziel durchgeführt werden. Dabei kann der Fokus auf die Erhebung der relevanten patientenbezogenen Daten gelegt werden, sodass größere Kohorten vorliegen und eine ähnlich große Vergleichs- oder Kontrollkohorte vorhanden ist.

### 9.8.3 Alter der Mutter

In unseren Daten wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem maternalen Alter und den Ak-Spiegeln sowohl im mütterlichen Serum als auch im Nabelschnurblut festgestellt (vgl. **Abbildung 28** und **Abbildung 31**). Die niedrigsten Ak-Werte fanden sich vor allem bei Müttern im Alter zwischen 25 und 35 Jahren. Im selben Altersbereich, insbesondere jedoch im Alter von 30 bis 35 Jahren, konnten die höchsten Ak-Konzentrationen gemessen werden. Insgesamt zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter der Frau die Ak-Spiegel sowohl im mütterlichen Blut als auch im Nabelschnurblut signifikant ansteigen. Dieser Befund steht im Einklang mit mehreren aktuellen Studien, die ebenfalls darauf hinweisen, dass mit steigendem maternalen Alter immunologische Parameter (insbesondere die Übertragung mütterlicher Ak an das Neugeborene) variieren können (DGPM, MEDIZIN, 2021; STOCKERT, 2020). Es wird vermutet, dass Mütter im dritten Lebensjahrzehnt über ein ausgeprägteres Immungedächtnis verfügen, was zu höheren Ak-Spiegeln führt (FARINA-ECKHARDT et al., 2022; MDS, V., 2021). Allerdings gibt es noch widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Während einige Studien eine positive Korrelation zwischen maternalen Alter und Ak-Leveln beschreiben, finden sich auch neutrale oder sogar negative Zusammenhänge (FARINA-ECKHARDT et al., 2022; REINHARDT, 2022; SOUROUNI et al., 2022). In unserer Recherche fand sich keine Publikation (stand Juli 2025), die sich explizit auf das maternale Alter als Einflussfaktor auf die Ak-Titer nach einer Tdap-Impfung beziehen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das maternale Alter eine relevante Rolle für die Immunität von Mutter und Kind spielt und insbesondere bei älteren Schwangeren mit einem Anstieg der Ak-Werte im Nabelschnurblut zu rechnen ist. Vor dem Hintergrund eines ansteigenden mütterlichen Alters in vielen Gesellschaften wächst die Bedeutung solche Ergebnisse mit Blick auf die Prävention und den Schutz des Neugeborenen.

### 9.8.4 Maternales Gewicht

In unserer Analyse zeigte sich, dass das Körpergewicht der Mutter einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der über die Plazenta an das Kind übertragenen Ak hatte. Während auf die Ak der Mutter selbst ihr Körpergewicht keinen signifikanter Einfluss hatte, zeigten sich signifikant höhere Ak-Werte bei den kindlichen Proben von Müttern mit normalem Gewicht.

Diese Erkenntnis steht in Einklang mit der bestehenden Literatur, die Übergewicht in der Schwangerschaft mit verschiedenen Risiken und Komplikationen in Verbindung bringt. So gilt maternales Übergewicht während der Schwangerschaft als Risikofaktor für die Entwicklung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wie der Präeklampsie, der Gestationshypertonie und dem HELLP-Syndrom sowie für das Auftreten einer Plazentainsuffizienz (LOURENÇO, GUEDES-MARTINS, 2025; MONACO-BROWN, LAWRENCE, 2022). Diese Komplikationen können wiederum die Kapazität für den Nährstoff- und Gasaustausch sowie den Transfer von IgG negativ beeinflussen (KELLY et al., 2020). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das mütterliche Körpergewicht

nicht nur unmittelbare Auswirkungen auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, sondern auch immunologische Konsequenzen für das Neugeborene haben kann. Damit verdeutlichen die Daten, wie wichtig die Prävention und Kontrolle von Übergewicht während der Schwangerschaft ist. Um die zugrunde liegenden Mechanismen des Einflusses des maternalen Körpergewichts besser zu verstehen, sind weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven sowie differenzierte Analysen zur Plazentamorphologie, Perfusion und der IgG-Transportkapazität erforderlich.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist zu beachten, dass lediglich die Unterscheidung zwischen Normalgewicht und Übergewicht einen signifikanten Unterschied ausmachte. Verglich man die tatsächlichen Körpergewichte der Mütter vor der Geburt, stellte sich der Einfluss auf die Ak im Nabelschnurblut nicht mehr als signifikant dar. In der grafischen Darstellung der BMI-Werte (vgl. **Abbildung 30**) zeigte sich eine starke Streuung und kein klarer linearer oder exponentieller Zusammenhang zwischen den Ak-Werten im Nabelschnurblut und dem BMI der Mutter.

Zudem sollten die unterschiedlichen Messzeitpunkte der Gewichte während der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Um einen möglichst einheitlichen Zeitpunkt der Gewichtserfassung zu erreichen, wurde für unsere Daten jeweils das letzte Gewicht im Mutterpass verwendet, da viele der Frauen kein Startgewicht vor der Schwangerschaft angeben konnten. Das Körpergewicht wurde bei jeder teilnehmenden Frau unserer Studie im dritten Trimester ihrer Schwangerschaft gemessen, die genaue SSW variierte allerdings.

In der aktuellen Studienlage (stand Juni 2025) gibt es nur wenige Ergebnisse, die den BMI der Mutter im Zusammenhang mit dem Immungeschehen oder Impfungen berücksichtigen. Gandhi et al. veröffentlichten 2015 eine Studie zu diesem Thema (GANDHI et al., 2015). Grundlage der Studie war der signifikante Einfluss des Gewichts auf die Immunreaktion bei anderen Impfungen, beispielsweise gegen Hepatitis B und Influenza. Dabei wurde ein deutlicher signifikanter Abfall der Ak-Reaktion auf die Impfung bei übergewichtigen Proband\*innen im Vergleich zu Normalgewichtigen dargestellt (SHERIDAN et al., 2012; WEBER et al., 1985). Als Ergebnis der Studie von Gandhi et al. wurde kein Einfluss des BMIs auf die Ak-Werte der Mutter oder des Neugeborenen festgestellt. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden allerdings die BMI-Werte der Frauen vor der Schwangerschaft oder aus dem ersten Trimester miteinander verglichen. Zudem unterteilten sie den BMI in drei Gruppen, während wir nur zwei Unterteilungen durchführten. Dementsprechend können die Ergebnisse der Studien nicht direkt miteinander verglichen werden.

## 9.9 Limitationen der Studie

Wie jede wissenschaftliche Arbeit ist auch diese Untersuchung nicht ohne Limitationen. Die Anzahl der untersuchten Schwangeren ist vergleichbar mit der Anzahl der Teilnehmerinnen von Studien, die ähnliche Forschungsziele verfolgt haben. Dennoch weisen unsere Kohorten eine geringe Größe auf, was zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit bei unseren Auswertungen im Vergleich zu weitaus größer angelegten Kohorten führt. Ein größeres Patientenkollektiv könnte zu zusätzlichen wissenschaftlichen

Erkenntnissen führen. Darüber hinaus können Einflüsse nicht beachteter Störvariablen, Fehlerspezifikationen des Modells sowie eine Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daten der bisherigen Forschung zur Tdap-Impfung während der Schwangerschaft deuten darauf hin, dass eine effiziente transplazentare Übertragung mit einem Schutz des Säuglings verbunden ist. Jedoch wurde bisher kein Mindestantikörpertiter festgelegt, der einen Schutz gewährleistet (POST et al., 2020). Bei der Auswertungen unserer Proben haben wir ein CLIA verwendet. Das verwendete Gerät hat eine Messspanne von 10 bis 140 IU/ml (vgl. 9.2). Dementsprechend limitieren sich unsere Ergebnisse auf eben diesen Bereich. Mit einer größeren Messspanne gäbe es eine größere Varianz der gemessenen Ak-Spiegel und weitere bisher unerkannte Einflussfaktoren könnten gefunden werden.

Des Weiteren besteht das Risiko, dass es durch fehlende oder fehlerhafte Angaben zu den Vorerkrankungen, Impfungen und Therapien während der Schwangerschaft zu Fehleinteilungen der Frauen während unserer statistischen Analysen oder zu einer Verzerrung unserer Ergebnisse kam. Bei der Dokumentation der extern durchgeföhrten Impfungen und Therapien mussten wir auf die Daten der Impf- und Mutterpässe vertrauen und haben keine totale Sicherheit über die Richtigkeit und Vollständigkeit dieser.

Es besteht die Möglichkeit, dass ein Teil der Frauen während oder kurz vor der Entnahme der Blutproben eine B.p Infektion hatte, da (wie in 6.1.6 beschrieben) bei Erwachsenen die Infektion atypisch oder komplett symptomlos verlaufen kann. Dies können wir mit unserem Test nicht ausschließen oder bestätigen. Retrospektiv wäre eine Testung oder Anamnese über Erkrankungen mit B.p oder pertussis-ähnlichen Erregern in der näheren Vergangenheit der Frauen sinnvoll gewesen. Da wir dies nicht getan haben ist es uns nicht möglich, die Auswirkungen des natürlichen Boostings durch den Kontakt zum Erreger auf unsere Beobachtungen zu bewerten. Auch liegen uns keine Informationen über frühere Pertussis-haltige Impfungen vor. In Anbetracht des Alters und des Herkunftslandes der untersuchten Personen ist es jedoch davon auszugehen, dass die Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen in ihrer Kindheit eine Grundimmunisierung mit einem Pertussis-Impfstoff erhalten hat (GBD, COLLABORATORS, 2021).

## 9.10 Ausblick

Als Fazit ziehen wir aus unserer Studie, dass sie wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Einflussfaktoren der Tdap-Impfung während der Schwangerschaft geliefert hat und damit einen wichtigen Beitrag im Hinblick auf den Schutz des Neugeborenen leistet. Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass der Nestschutz des Neugeborenen maßgeblich durch verschiedene maternale und geburtsbezogene Faktoren beeinflusst wird.

Die von uns gewonnenen Erkenntnisse leisten einen wichtigen Beitrag zur Betreuung werdender Mütter und ihrer Kinder. Insgesamt behandelt diese Arbeit ein Thema von hoher klinischer Relevanz, das weitere Aufmerksamkeit verdient und bei dem auch in Zukunft großes wissenschaftliches Potenzial besteht. Um die Aussagekraft zukünftiger Ergebnisse zu verbessern, sind größere Studienkohorten, eine

klare Trennung von Einzeltherapien wie Antibiotika- und Kortikosteroidtherapien sowie längere Nachbeobachtungszeiten sinnvoll. Durch größer angelegte Studien können bisher unbekannte signifikante Einflussfaktoren aufgedeckt und die Bedeutung der Zusammenhänge noch präziser bewerten werden. Gleichzeitig könnten potenzielle Störfaktoren besser kontrolliert werden.

Im Rahmen unserer Arbeit wurden zentrale Fragestellungen identifiziert, etwa ob sich der Ak-Transport bei Zwillingspaaren und Frühgeborenen unterscheidet und ob Monotherapien mit Antibiotika oder Kortikosteroiden zu ähnlichen Ergebnissen führen wie Kombinationstherapien. Diese Fragen geben wichtige Impulse für weitere Untersuchungen, die das Verständnis der maternalen und neonatalen Immunmechanismen vertiefen können.

Ein weiteres Ziel der Forschung sollte in Zukunft die Festlegung eines Ak-Titer sein, ab dem von einem Schutz des Neugeborenen gegen B.p ausgegangen werden kann. Dadurch wäre eine bessere Kontrolle, eine Optimierung des Schutzes und eine individuelle Abschätzung des Erkrankungsrisikos möglich.

Insgesamt liefert die Studie wichtige Impulse für die klinische Praxis und zukünftige Forschung, um die Schutzwirkung der maternalen Pertussisimpfung für Neugeborene weiter zu optimieren.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, Bamberger E (2014a) The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. *Vaccine* 32:5787-5793
2. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R, Ashtamker N, Gonen R, Bamberger E (2014b) The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination. *Vaccine* 32:5632-5637
3. Abu-Raya B, Forsyth K, Halperin SA, Maertens K, Jones CE, Heininger U, Hozbor D, Wirsing von König CH, Chitkara AJ, Muloiwa R, Tan TQ (2022) Vaccination in Pregnancy against Pertussis: A Consensus Statement on Behalf of the Global Pertussis Initiative. *Vaccines (Basel)* 10
4. Agency EM (2021). Spikevax : EPAR - Product information (Madrid, Spain, European Medicines Agency)
5. Agency EM (2024). Comirnaty: EPAR – Product Information (Amsterdam, Netherlands, European Medicines Agency)
6. Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS, de Brito CA (2019) Neonatal Immunity to *Bordetella* pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res* 2019:7134168
7. Arora M, Lakshmi R (2021) Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 76:23-40
8. Asztalos EV, Murphy KE, Matthews SG (2022) A Growing Dilemma: Antenatal Corticosteroids and Long-Term Consequences. *Am J Perinatol* 39:592-600
9. Atyeo C, Alter G (2021) The multifaceted roles of breast milk antibodies. *Cell* 184:1486-1499
10. Ballard PL, Ballard RA (1995) Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 173:254-262
11. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G (2004) Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 130a:52-54
12. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP (2017) Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics* 139
13. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, Hudgens MG, Layton JB (2018) Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med* 55:159-166
14. Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Locht C, Jacob-Dubuisson F (2021) Pathogenicity and virulence of *Bordetella* pertussis and its adaptation to its strictly human host. *Virulence* 12:2608-2632

15. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO (2016) Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother* 12:1965-1971
16. Berger R, Kyvernitis I, Maul H (2022) Administration of Antenatal Corticosteroids: Current State of Knowledge. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 82:287-296
17. Booker WA, Gyamfi-Bannerman C (2018) Antenatal Corticosteroids: Who Should We Be Treating? *Clin Perinatol* 45:181-198
18. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M (2015) A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 35:1052-1062
19. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002) Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 3:872-882
20. Callender M, Harvill ET (2023) Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis. *Front Immunol* 14:1210580
21. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G (2018) Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol* 67:1426-1456
22. Carbonetti NH (2010) Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiol* 5:455-469
23. Cates KL, Goetz C, Rosenberg N, Pantschenko A, Rowe JC, Ballow M (1988) Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 23:14-22
24. CDC, Prevention CfDCa (2013) 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* 62:131-135
25. Chang L, Zhao J, Guo F, Ji H, Zhang L, Jiang X, Wang L (2020) Comparative Evaluation and Measure of Accuracy of ELISAs, CLIA, and ECLIA for the Detection of HIV Infection among Blood Donors in China. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020:2164685
26. Chapman TJ, Pham M, Bajorski P, Pichichero ME (2022) Antibiotic Use and Vaccine Antibody Levels. *Pediatrics* 149
27. Chen D, Zhang Y, Xu Y, Shen T, Cheng G, Huang B, Ruan X, Wang C (2018) Comparison of chemiluminescence immunoassay, enzyme-linked immunosorbent assay and passive agglutination for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ther Clin Risk Manag* 14:1091-1097
28. Cherayil BJ, Jain N (2024) From Womb to World: Exploring the Immunological Connections between Mother and Child. *Immunohorizons* 8:552-562

29. Cherry JD (2016) Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis* 63:S119-s122
30. Cherry JD, Doustmohammadi S (2022) Pertussis vaccines. *Curr Opin Pediatr* 34:126-131
31. Chu HY, Englund JA (2017) Maternal immunization. *Birth Defects Res* 109:379-386
32. Cimolai N (2021) Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection. II. A synthesis of clinical sciences. *Int J Antimicrob Agents* 57:106257
33. Clements T, Rice TF, Vamvakas G, Barnett S, Barnes M, Donaldson B, Jones CE, Kampmann B, Holder B (2020) Update on Transplacental Transfer of IgG Subclasses: Impact of Maternal and Fetal Factors. *Front Immunol* 11:1920
34. COVIDkits R (2023). Was ist der Unterschied zwischen ELISA und CLIA? (Realy COVIDkits)
35. Crowcroft NS, Pebody RG (2006) Recent developments in pertussis. *Lancet* 367:1926-1936
36. Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M (1999) Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metab Dispos* 27:627-632
37. de Moraes-Pinto MI, Verhoeff F, Chimsuku L, Milligan PJ, Wesumperuma L, Broadhead RL, Brabin BJ, Johnson PM, Hart CA (1998) Placental antibody transfer: influence of maternal HIV infection and placental malaria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 79:F202-205
38. de Ory F, Minguito T, Balfagón P, Sanz JC (2015) Comparison of chemiluminescent immunoassay and ELISA for measles IgG and IgM. *Apmis* 123:648-651
39. Decker MD, Edwards KM (2021) Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis* 224:S310-s320
40. Destatis SB (2025). Fast ein Drittel aller Geburten im Jahr 2023 durch Kaiserschnitt. Pressemitteilung Nr. N024 vom 5. Mai 2025 (Wiesbaden, Statistisches Bundesamt)
41. Devi MJ, Gaffar S, Hartati YW (2022) A review post-vaccination SARS-CoV-2 serological test: Method and antibody titer response. *Anal Biochem* 658:114902
42. Dewan KK, Linz B, DeRocco SE, Harvill ET (2020) Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow. *Vaccines (Basel)* 8
43. DGGG, Geburtshilfe DGfGu (2022). Prävention und Therapie der Frühgeburt. S2k-Leitlinie der AWMF, Registernummer 015-025, Version 5.0, (Düsseldorf, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))
44. DGGG, Geburtshilfe DGfGu (2023). Stellungnahme zur RSV-Impfung für Schwangere (Berlin, Germany, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM); Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM); AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG (AGG); Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII); Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG); Berufsverband der Frauenärzte (BVF))

45. DGPM, Medizin DGfP (2021). 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin – „Wandel als Herausforderung“ (Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie (Z Geburtsh Neonatol))
46. Donegan K, King B, Bryan P (2014) Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *Bmj* 349:g4219
47. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A, Petre J, de Tejada BM, Siegrist CA (2016) Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis* 62:829-836
48. Edwards KM (2003) Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 21:3483-3486
49. EFCNI, Infants EFfCoN (2010). Country Highlights – EFCNI EU Benchmarking Report 2009/2010: “Too little, too late?” Why Europe should do more for preterm infants (Munich, Germany, EFCNI)
50. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Rennels MB, Deforest A, Meade BD (1995) The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 96:580-584
51. Farina-Eckhardt P, Granado C, Mueller-Borer D, Schötzau A, Tsakiris DA, Hösli I, Manegold-Brauer G (2022) [Harvest of Stem Cells from Umbilical Cord Blood: Relevance of Perinatal Factors for the Quality of Umbilical Cord Transplant Units]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 226:129-135
52. Fedele G, Leone P, Bellino S, Schiavoni I, Pavia C, Lazzarotto T, Stefanelli P (2018) Diagnostic performance of commercial serological assays measuring *Bordetella pertussis* IgG antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 90:157-162
53. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W (2018) Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 218:1-18
54. Gall SA, Myers J, Pichichero M (2011) Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 204:334.e331-335
55. Gandhi M, Devaraj S, Sangi-Haghpeykar H, Mastrobattista J (2015) The effect of body mass index on post-vaccination maternal and neonatal pertussis antibody levels. *J Reprod Immunol* 112:34-37

56. GBD, Collaborators VC (2021) Measuring routine childhood vaccination coverage in 204 countries and territories, 1980-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020, Release 1. *Lancet* 398:503-521
57. GlaxoSmithKline (2023a). Boostrix – Product Information (Fachinformation) (GlaxoSmithKline (GSK))
58. GlaxoSmithKline (2023b). Boostrix-Polio – Product Information (GlaxoSmithKline (GSK))
59. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M (2005) Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 13:797024
60. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH (2011) What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:307-312
61. Hagan T, Cortese M, Roushaw N, Boudreau C, Linde C, Maddur MS, Das J, Wang H, Guthmiller J, Zheng NY, Huang M, Uphadhyay AA, Gardinassi L, Petitmange C, McCullough MP, Johnson SJ, Gill K, Cervasi B, Zou J, Bretin A, Hahn M, Gewirtz AT, Bosinger SE, Wilson PC, Li S, Alter G, Khurana S, Golding H, Pulendran B (2019) Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell* 178:1313-1328 e1313
62. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, Talbot EA, Bernstein HH (2013) Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 32:1257-1260
63. Hartter HK, Oyedele OI, Dietz K, Kreis S, Hoffman JP, Muller CP (2000) Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. *Pediatr Infect Dis J* 19:635-641
64. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H (2020) Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:77-83
65. Haywood B, Patel M, Hurday S, Coping R, Webster D, Irish D, Haque T (2014) Comparison of automated chemiluminescence immunoassays with capture enzyme immunoassays for the detection of measles and mumps IgM antibodies in serum. *J Virol Methods* 196:15-17
66. He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J (1994) Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis* 170:873-877
67. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ (2004) Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 190:335-340

68. Healy CM, RENCH MA, Baker CJ (2013) Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 56:539-544
69. Healy CM, RENCH MA, Swaim LS, Smith EO, Sangi-Haghpeykar H, Mathis MH, Martin MD, Baker CJ (2018) Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *Jama* 320:1464-1470
70. Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH (2009) Maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 28:443-445
71. Hewlett EL, Halperin SA (1998) Serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 16:1899-1900
72. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KH (2012) Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol* 5:485-500
73. Immink MM, van der Maas NAT, Bekker MN, de Melker HE, den Hartog G, Rots NY, van Gageldonk PGM, Groenendaal F, Sanders EAM (2025) Decay Rates of Maternal Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Antibody Levels in Early and Moderate-to-Late Preterm and Term Infants at Birth and at Two Months. *Open Forum Infect Dis* 12:ofae717
74. IQTIG, Gesundheitswesen IfQuTi (2021). Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe (Berlin, Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG))
75. Irving S, Crane B, Weintraub E, Patel SA, Razzaghi H, Belongia E, Daley MF, Gethaun D, Glenn SC, Hambidge S, Jackson L, Kharbanda E, Klein NP, Zerbo O, Naleway AL (2025) P-59. Tdap Vaccination Coverage During Pregnancy, 2016 Through 2023. *Open Forum Infectious Diseases* 12
76. Jasset OJ, Lopez Zapana PA, Bahadir Z, Shook L, Dennis M, Gilbert E, Liu ZA, Yinger RV, Bald C, Bradford CG, Silfen AH, Klein SL, Pekosz A, Permar S, Konnikova L, Yonker LM, Lauffenburger D, Nelson A, Elovitz MA, Edlow AG (2024) Enhanced placental antibody transfer efficiency with longer interval between maternal respiratory syncytial virus vaccination and birth. *Am J Obstet Gynecol*
77. Jennewein MF, Goldfarb I, Dolatshahi S, Cosgrove C, Noelette FJ, Krykbaeva M, Das J, Sarkar A, Gorman MJ, Fischinger S, Boudreau CM, Brown J, Cooperrider JH, Aneja J, Suscovich TJ, Graham BS, Lauer GM, Goetzgebuer T, Marchant A, Lauffenburger D, Kim AY, Riley LE, Alter G (2019) Fc Glycan-Mediated Regulation of Placental Antibody Transfer. *Cell* 178:202-215.e214
78. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesseling AC (2011) Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants. *Jama* 305:576-584

79. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A (2023) Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 388:1451-1464
80. Kapil P, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Wagner LD, Merkel TJ (2018) Maternal Vaccination With a Monocomponent Pertussis Toxoid Vaccine Is Sufficient to Protect Infants in a Baboon Model of Whooping Cough. *J Infect Dis* 217:1231-1236
81. Kapil P, Merkel TJ (2019) Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol* 59:72-78
82. Kelly AC, Powell TL, Jansson T (2020) Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)* 134:961-984
83. Kemp MW, Saito M, Usuda H, Watanabe S, Sato S, Hanita T, Kumagai Y, Molloy TJ, Clarke M, Eddershaw PJ, Musk GC, Schmidt A, Ireland D, Furfar L, Payne MS, Newnham JP, Jobe AH (2018) The efficacy of antenatal steroid therapy is dependent on the duration of low-concentration fetal exposure: evidence from a sheep model of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 219:301.e301-301.e316
84. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, Omer SB, Hambidge SJ, Lee GM, Jackson ML, McCarthy NL, DeStefano F, Nordin JD (2014) Evaluation of the Association of Maternal Pertussis Vaccination With Obstetric Events and Birth Outcomes. *JAMA* 312:1897-1904
85. Kline JM, Smith EA, Zavala A (2021) Pertussis: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* 104:186-192
86. Kretzschmar M, Teunis PFM, Pebody RG (2010) Incidence and Reproduction Numbers of Pertussis: Estimates from Serological and Social Contact Data in Five European Countries. *PLOS Medicine* 7:e1000291
87. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, England A, Matheson M, Bai X, Findlow H, Burbidge P, Thalassellis V, Hallis B, Goldblatt D, Borrow R, Heath PT, Miller E (2015) 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* 61:1637-1644
88. Leonardi S, Longo R, Cotugno M, Tardino L, Spina M, Lionetti E, La Rosa M (2011) [Vaccination and celiac disease: results of a retrospective study]. *Minerva Pediatr* 63:363-367

89. Liebowitz M, Clyman RI (2016) Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr* 177:114-120.e111
90. Liese J, U. H, W. H, M. R (2018). 113 Pertussis (Keuchhusten). In DGPI Handbuch (Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG)
91. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H (2013) A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 9:30
92. Loubet P, Anselem O, Launay O (2018) Immunization during pregnancy. *Expert Rev Vaccines* 17:383-393
93. Lourenço J, Guedes-Martins L (2025) Pathophysiology of Maternal Obesity and Hypertension in Pregnancy. *J Cardiovasc Dev Dis* 12
94. Mackin DW, Walker SP (2021) The historical aspects of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 76:13-22
95. Maertens K, Leuridan E, Munoz FM, Zimmermann P, Curtis N, Halperin S, Rots N, Barug D, Holder B, Sadarangani M, Abu-Raya B (2022a) Impact of vaccination during pregnancy on infants' immune responses to vaccinations- definitions and statistical approaches. *Vaccine* 40:4292-4295
96. Maertens K, Orije MRP, Herzog SA, Mahieu LM, Hens N, Van Damme P, Leuridan E (2022b) Pertussis Immunization During Pregnancy: Assessment of the Role of Maternal Antibodies on Immune Responses in Term and Preterm-Born Infants. *Clin Infect Dis* 74:189-198
97. Martin N, Boomsma D, Machin G (1997) A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet* 17:387-392
98. Mazzilli S, Tavoschi L, Lopalco PL (2018) Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. *Ann Ig* 30:346-363
99. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS (2013) Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd004074
100. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR (2020) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 12:Cd004454
101. MDS, V. MDdSBdKe (2021). Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft (Essen, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS))
102. Medicine YSo (2024). New Insights Into Preterm Infant Immunity Could Inform Care
103. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA (2014) *Bordetella* pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 12:274-288

104. Miguelena Chamorro B, De Luca K, Swaminathan G, Longet S, Mundt E, Paul S (2023) Bordetella bronchiseptica and Bordetella pertussis: Similarities and Differences in Infection, Immuno-Modulation, and Vaccine Considerations. *Clin Microbiol Rev* 36:e0016422
105. Mohamed YF, Manivannan K, Fernandez RC (2023) Bordetella pertussis. *Trends Microbiol* 31:1192-1193
106. Monaco-Brown M, Lawrence DA (2022) Obesity and Maternal-Placental-Fetal Immunology and Health. *Front Pediatr* 10:859885
107. Mooi FR, de Greeff SC (2007) The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 7:614-624
108. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Petrie CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CJ (2014) Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama* 311:1760-1769
109. NaLI, Impfen NL (2025). Krankheitsfälle in Deutschland: Keuchhusten (Pertussis) (Nationale Lenkungsgruppe Impfen (NaLI), Bundesministerium für Gesundheit )
110. Nassar AH, Hobeika E, Chamsy D, El-Kak F, Usta IM (2023) Vaccination in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 162:18-23
111. Nguyen VTN, Simon L (2018) Pertussis: The Whooping Cough. *Prim Care* 45:423-431
112. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD (2022) Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 176:e220483
113. Ninan K, Gojic A, Wang Y, Asztalos EV, Beltempo M, Murphy KE, McDonald SD (2023) The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *Bmj* 382:e076035
114. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, Dal-Ré R (2005) Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 116:1292-1298
115. Omer SB (2017) Maternal Immunization. *N Engl J Med* 376:1256-1267
116. Organization WH (2022). Web Annex. Evidence-to-decision framework. In WHO recommendation on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes (Geneva, World Health Organization).
117. Paisley RD, Blaylock J, Hartzell JD (2012) Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. *Am J Med* 125:141-143
118. PEI BfAuMBP-E-I (2014). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Informationen aus BfArM und PEI. Ausgabe 4, Dezember 2014 (Bonn, Langen, BfArM, PEI)

119. Perrett KP, Nolan TM (2017) Immunization During Pregnancy: Impact on the Infant. *Paediatr Drugs* 19:313-324
120. Post AL, Li SH, Berry M, Itell H, Martinez DR, Xie G, Permar SR, Swamy GK, Fouda GG (2020) Efficiency of placental transfer of vaccine-elicited antibodies relative to prenatal Tdap vaccination status. *Vaccine* 38:4869-4876
121. Protachevicz PR, Borges FS, Lameu EL, Ji P, Iarosz KC, Kihara AH, Caldas IL, Szezech JD, Jr., Baptista MS, Macau EEN, Antonopoulos CG, Batista AM, Kurths J (2019) Bistable Firing Pattern in a Neural Network Model. *Front Comput Neurosci* 13:19
122. Reinhardt D (2022) Corona-Impfung schwangerer Frauen immunisiert auch das Ungeborene. *MMW Fortschr Med* 164:27
123. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirth M, Kollaritsch H (2006) Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine* 24:5960-5965
124. Rieck T, Steffen A, Feig M, Rau C (2024) Impfquoten in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus dem RKI-Impfquotenmonitoring. *Epidemiologisches Bulletin*:3--10
125. RKI, Koch-Institut R (2024). RKI-Ratgeber Keuchhusten (Pertussis)
126. RKI, Koch-Institut R (2025) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiologisches Bulletin* 4:1–74
127. Robinson DP, Klein SL (2012) Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 62:263-271
128. Röbl-Mathieu M, Kunstein A, Liese J, Mertens T, Wojcinski M (2021) Vaccination in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 118:262-268
129. Ryan M, Murphy G, Gothe fors L, Nilsson L, Storsaeter J, Mills KH (1997) Bordetella pertussis respiratory infection in children is associated with preferential activation of type 1 T helper cells. *J Infect Dis* 175:1246-1250
130. S.p.A. D (2011). LIAISON® Benutzerhandbuch, GmbH DD, ed. (Dietzenbach, Germany, DiaSorin Deutschland GmbH), pp. 432
131. S.p.A. DI (2023). LIAISON® Bordetella pertussis Toxin IgG ([REF] 318850) Gebrauchsanweisung (Saluggia, Italien, DiaSorin Deutschland GmbH), pp. 10
132. Schleußner E (2013) The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 110:227-235; quiz 236
133. Schönfeld V, Schlaberg J, Steinmetz I, Rau C (2024) Keuchhusten: Die aktuelle Epidemiologie in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*:3--7
134. Sebaghi M, Khalil A (2021) Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 76:53-65

135. Seedat J, RKI RK-I (2020) Anhang – STIKO- Empfehlung der Pertussisimpfung in der Schwangerschaft 13\_20. Epidemiologisches Bulletin
136. Seitz S, ed. (2024). Gynäkologie und Geburtshilfe, 1 edn (Berlin, Germany, Springer Berlin, Heidelberg).
137. SGGG DGfGuGDÖGfGuGOSGfGuG (2022). S2k-Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt (Berlin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))
138. Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL (2010) Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 30:93-97
139. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, Holland LA, Weir S, Noah TL, Beck MA (2012) Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)* 36:1072-1077
140. Smallenburg LC, van Welie NA, Elvers LH, van Huisseing JC, Teunis PF, Versteegh FG (2014) Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:1541-1545
141. Sourouni M, Braun J, Oelmeier K, Möllers M, Willy D, Hennies MT, Köster HA, Pecks U, Klockenbusch W, Schmitz R (2022) Assessment of Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies after COVID-19 Vaccination in Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 82:510-516
142. Srinivasan R, Yeo TH (2005) Are newer macrolides effective in eradicating carriage of pertussis? *Arch Dis Child* 90:322-324
143. Stahel M (2019) [Vaccination During Pregnancy]. *Praxis (Bern 1994)* 108:859-862
144. Stichtenoth GH, Egbert; Gonser, Markus; Hentschel, Roland; Janke, Evelin; Maul, Holger; Schmitt, Anne; Steppat, Susanne; Werner, Janne (2022). Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik. S2k-Leitlinie der AWMF, Registernummer 024-005 (Düsseldorf, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI); Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGS); Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM); Berufsverband Kinderkrankenpflege Deutschland e.V. (BeKD); Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft; Deutscher Hebammenverband)
145. STIKO (2020) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft. *Epidemiologisches Bulletin* 2020:3--34
146. STIKO, Impfkommission S (2024) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024. *Epidemiologisches Bulletin*:72

147. Stockert K (2020) Allergie, Mikrobiom und weitere epigenetische Faktoren. Allergieprävention
148. Stojanova J, Arancibia M, Ghimire S, Sandaradura I (2022) Understanding the Pharmacokinetics of Antibiotics in Pregnancy: Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring? A Narrative Review. *Therapeutic Drug Monitoring* 44:50-64
149. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P (2003) Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 21:3542-3549
150. Switzer C, D'Heilly C, Macina D (2019) Immunological and Clinical Benefits of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 8:499-541
151. van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, van Gageldonk PG, van der Klis FR, van Elburg RM (2010) Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 29:801-805
152. van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM (2011) Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev* 87:67-72
153. Van den Steen P, Cheuvart B, Deraedt Q, Valdes Verelst L, Shamarina D (2023) Immunogenicity and safety of reduced-antigen tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in adults treated for obstructive airway diseases. *Hum Vaccin Immunother* 19:2159731
154. van der Maas NAT, Sanders EAM, Versteegh FGA, Baauw A, Westerhof A, de Melker HE (2019) Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis* 19:919
155. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT (1990) Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 161:487-492
156. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, Vermeylen D, Leloux G, Dirix V, Locht C, Mascart F (2010) Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 17:258-262
157. Vilajeliu A, Ferrer L, Munrós J, Goncé A, López M, Costa J, Bayas JM (2016) Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants. *Vaccine* 34:3719-3722
158. Villar-Álvarez F, González-Barcala FJ, Bernal-González PJ (2022) Pertussis Vaccine in COPD and Asthma: An Old Acquaintance Is Back. *Open Respir Arch* 4:100153
159. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, von Kries R, Bogdan C, Heininger U, Röbl-Mathieu M, Harder T (2020) Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* 20:136
160. Wang C, Wu J, Zong C, Xu J, Ju H-X (2012) Chemiluminescent Immunoassay and its Applications. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* 40:3-10

161. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM (1985) Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *Jama* 254:3187-3189
162. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA (2005) Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24:S58-S61
163. WHO, Organization WH (2014) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (Geneva, World Health Organization  
Copyright © World Health Organization 2014.).
164. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A (2016a) Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother* 12:239-243
165. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, Falb P, Holzmann H, Kitchen M, Köller M, Kollaritsch H, Kundi M, Lassmann H, Mutz I, Pickl WF, Riedl E, Sibilia M, Thalhammer F, Tucek B, Zenz W, Zwiauer K (2016b) [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals]. *Wien Klin Wochenschr* 128 Suppl 4:337-376
166. Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, Rasmussen SA, Sharrar RG (2008) Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S178-184
167. 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
168. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, Watkins B, Brown K, Addley J, Woods A, Murray H (2020) Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Res* 9
169. Yao TC, Chang SM, Wu CS, Tsai YF, Sheen KH, Hong X, Chen HY, Wu AC, Tsai HJ (2023) Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *Bmj* 382:e075835
170. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW (2017) An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 17:974-980
171. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles É DSL, Bhatia J, Hale VL, Baban B (2018) Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol* 9:1759
172. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ, Peaceman AM, Sorokin Y, Dudley DJ, Iams JD, Harper M, Caritis SN, Mercer BM, Thorp JM, Ramin SM, Rouse DJ, Sibai B (2013) Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 209:330.e331-337

## 11. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. E. F. Solomayer für die stets bemühte und ausgezeichnete Betreuung, sowie die dadurch entstandene Möglichkeit in der Frauenklinik zu promovieren bedanken.

Des Weiten bedanke ich mich bei meinen Betreuer\*innen Frau PD Dr. rer. nat. M. Kasoha, Herrn Dr. med. B. Haj Hamoud, Herrn Dr. med. J. Dumé und Herrn M. Nigdelis für ihre Unterstützung und Ratschläge während der gesamten Arbeit und der Hilfe bei der Suche des Themas. Ohne sie wäre die Promotion nicht möglich gewesen.

Auch danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. A. Halfmann und Herrn J. Geitlinger für ihre fachkundige Hilfe bei der Probenbearbeitung, -analyse und -auswertung.

Mein Dank geht außerdem an Herr Prof. Dr. C. Gerlinger für seinen Beitrag an unserer Studie durch Erstellung des statistischen Plans und seiner Hilfe bei der Ergebnisbewertung.

Ebenso geht ein Dankeschön an das Team der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Unterstützung bei der Sammlung der Blutproben. Vor allem möchte ich den Hebammen danken, die zu allen Tages- und Nachtzeiten an mich gedacht, mich benachrichtigt und mir tatkräftig bei der Probensammlung geholfen haben.

Zuletzt geht meine Dankbarkeit an meine Eltern Kirsten und Jan, sowie an meinen Partner Ludger Arnold, die mich stets unermüdlich und bedingungslos ermuntert und bestärkt haben. Danke für das gute Zureden und Motivieren, wenn es schwierig war.

## 12. Lebenslauf

**Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.**