

Empfehlung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden

Stand: 16. September 2021

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt allen ungeimpften Personen im gebärfähigen Alter dringend die Impfung gegen Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), so dass ein optimaler Schutz vor dieser Erkrankung bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft besteht.

Noch ungeimpften Schwangeren wird die Impfung mit zwei Dosen eines COVID-19 mRNA-Impfstoffs im Abstand von 3–6 (Comirnaty) bzw. 4–6 Wochen (Spikevax) ab dem 2. Trimenon empfohlen. Wenn die Schwangerschaft nach bereits erfolgter Erstimpfung festgestellt wurde, sollte die Zweitimpfung erst ab dem 2. Trimenon durchgeführt werden.

Darüber hinaus empfiehlt die STIKO ungeimpften Stillenden die Impfung mit zwei Dosen eines mRNA-Impfstoffs im Abstand von 3–6 (Comirnaty) bzw. 4–6 Wochen (Spikevax).

Schwere Verläufe und Komplikationen einer Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2-(SARS-CoV-2-)Infektion sind bei Schwangeren insgesamt selten. Dennoch stellt COVID-19 in der Schwangerschaft eine relevante Krankheitslast in Deutschland dar. Hierbei ist die Schwangerschaft *per se* ein relevanter Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe. Im Falle von Vorerkrankungen (z. B. Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) wird das Risiko einer schweren Erkrankung nach SARS-CoV-2-Infektion zusätzlich erhöht. Die Impfung schützt Schwangere wie Nicht-Schwangere sehr gut vor symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen und vor schweren COVID-19-Verläufen (Hospitalisierung); allerdings liegen derzeit noch keine Studien zum Schutz von Schwangeren vor der Delta-Variante vor. Es ist davon auszugehen, dass ungeimpfte Schwangere durch die erhöhte Infektiosität der Delta-Variante von SARS-CoV-2 stärker gefährdet sind als durch die bisher in Deutschland zirkulierenden Virusvarianten. Ein diaplazentarer Transfer von mütterlichen Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern zum

Fetus ist nachgewiesen. Ob dadurch ein klinisch relevanter Schutz für das Neugeborene erzielt werden kann, ist derzeit nicht klar.

Bisher sind keine randomisiert kontrollierten Studien zur Sicherheit der COVID-19-mRNA-Impfungen in der Schwangerschaft publiziert. Jedoch zeigen die bis dato vorliegenden Ergebnisse von Registeranalysen zur Sicherheit dieser Impfungen kein gehäuftes Auftreten von schweren schwangerschafts-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), insbesondere nicht von Aborten bis zur 19. Schwangerschaftswoche (SSW), Frühgeburten, Totgeburten oder Malformationen. Darüber hinaus ergaben sich bisher keine Hinweise auf Risiken durch die COVID-19-Impfung während der Stillzeit für Mutter und Kind. Auch wenn zu diesem Zeitpunkt die Datenlage zur Sicherheit der COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft noch begrenzt ist, so spricht sie überwiegend für eine allgemeine Impfeempfehlung von Schwangeren. Die Darstellung des Nutzens und möglicher Risiken der Impfung sind notwendiger Teil einer sorgfältigen ärztlichen Aufklärung.

Bei der COVID-19-Impfeempfehlung der STIKO handelt es sich um eine Indikationsimpfeempfehlung für Schwangere und Stillende im Rahmen einer Pandemie.

Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die

- (1) Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen bei Schwangeren und Stillenden,
- (2) Verhinderung von Schwangerschaftskomplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion und
- (3) Verhinderung von fetalen und neonatalen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden

Stand: 16. September 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	12	2.2.3.3 Teratogenitätsdaten aus tier-experimentellen Studien.....	27
2. Schwangere	12	2.2.3.4 Registerdaten aus Deutschland – Embryotox	27
2.1 Krankheitsbild und Verlauf von SARS-CoV-2-Infektionen bei Schwangeren.....	12	2.2.4 Fazit zu Wirksamkeit und Sicherheit von mRNA-Impfstoffen bei Schwangeren.....	27
2.1.1. Surveillance- und Registerdaten aus Deutschland.....	12	3. Stillende	28
2.1.2 Verlauf und Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion und Risikofaktoren für einen komplikationsreichen Verlauf bei Schwangeren: <i>Umbrella Review</i>	14	3.1 Methodik	28
2.1.2.1 Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft	14	3.2 Antikörpertransfer über die Muttermilch nach Impfungen in der Stillzeit.....	28
2.1.2.2 Schwangerschaftskomplikationen bei SARS-CoV-2-Infektion	15	3.3 Sicherheit von Impfungen während der Stillzeit für das Kind.....	28
2.1.2.3 Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung bei Schwangeren	18	3.4 Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von mRNA-Impfstoffen in der Stillzeit	29
2.1.3 Vertikale Transmission.....	19	4. Akzeptanz bei Schwangeren	30
2.1.4 Verlauf und Outcome bei Neugeborenen	20	5. Fazit	30
2.1.5 Fazit: Risikofaktoren und Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren.....	21	Literatur	31
2.2 Impfstoffe.....	22		
2.2.1 Methodik des durchgeführten systematischen Reviews	22		
2.2.2 Wirksamkeit	22		
2.2.2.1 Immunogenität.....	23		
2.2.3 Sicherheit	24		
2.2.3.1 Studien zu lokalen und systemischen Reaktionen	24		
2.2.3.2 Studien zu schweren unerwünschten Wirkungen (UAW) bzw. schwangerschaftsassozierten Endpunkten.....	25		

1. Hintergrund

Schwangere haben ein erhöhtes Risiko, im Rahmen von bestimmten Infektionskrankheiten Komplikationen zu erleiden. Dies wird unter anderem mit physiologischen Veränderungen erklärt, die der Körper im Verlauf der Schwangerschaft erfährt. So sind verschiedene Anpassungsprozesse des Immunsystems notwendig, damit der Fetus durch das mütterliche Immunsystem akzeptiert wird. Anzahl und Aktivität der CD4+- oder CD8+T-Lymphozyten und der natürlichen Killerzellen werden reduziert und die zelluläre Immunität damit geschwächt, die humorale Immunität dagegen gestärkt. Mit zunehmendem Gestationsalter und steigendem Fundus der Gebärmutter sinkt die funktionelle Residualkapazität der Lunge. Die Veränderungen können bei schwangeren Frauen mit pulmonalen Erkrankungen zu einer niedrigeren Toleranzschwelle gegenüber einer Hypoxie und einer schnelleren Dekompensation führen.¹⁻⁴

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie wurde in zahlreichen Fallserien, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien über den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren berichtet. Diese Studien legten nahe, dass eine SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.⁵⁻⁹ Hier wurden die gleichen Risikofaktoren (wie z. B. Adipositas oder Diabetes mellitus) beschrieben, die auch bei nicht-schwangeren Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung assoziiert sind.⁹

Schwangere Frauen waren von den Zulassungsstudien der COVID-19-Impfstoffe ausgeschlossen, so dass bisher keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfungen bei Schwangeren vorliegen. Aus diesem Grund wurde durch die STIKO eine generelle Impfung in der Schwangerschaft bisher nicht empfohlen. Jedoch sah die COVID-19-Impfempfehlung der STIKO vor, dass Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung nach Nutzen-Risiko-Abwägung und ausführlicher Aufklärung eine Impfung angeboten werden kann (1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung¹⁰). Diese Empfehlung wurde in der

5. Aktualisierung im April 2021¹² weiter präzisiert: „Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung oder mit einem erhöhten Expositionsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann in Einzelfällen nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung ab dem 2. Trimenon mit einem mRNA-Impfstoff angeboten werden.“

Die STIKO hat sich nun erneut mit der Datenlage zur Impfung von schwangeren Frauen und Stillenden gegen COVID-19 beschäftigt. Zur Aufarbeitung der wissenschaftlichen Evidenz wurden im Rahmen eines sog. *Umbrella-Reviews* bereits publizierte systematische Reviews zum Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft analysiert. Diese Daten wurden durch weitere aktuelle Studien aus dem Jahr 2021 nach einer entsprechenden systematischen Literaturrecherche ergänzt. Es wurde ein systematischer Review zur Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit der COVID-19-Impfung bei Schwangeren sowie zum Antikörpertransfer über die Muttermilch und Sicherheit der COVID-19-Impfung für das Kind bei Impfung der Mutter in der Stillzeit durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine orientierende Literaturrecherche zu den Aspekten Krankheitslast, vertikale Transmission, thromboembolische Ereignisse und zur Präeklampsie.

2. Schwangere

2.1 Krankheitsbild und Verlauf von SARS-CoV-2-Infektionen bei Schwangeren

2.1.1 Surveillance- und Registerdaten aus Deutschland

Die folgenden Darstellungen beruhen auf Meldedaten des Robert Koch-Institutes (RKI), die gemäß dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erhoben und an das RKI übermittelt wurden. Als COVID-19-Fälle werden nach wie vor alle labordiagnostischen Nachweise von SARS-CoV-2 mittels Nukleinsäurenachweis oder Erregerisolierung, unabhängig vom Vorhandensein oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik, gewertet. Bei den im Meldesystem erfassten COVID-19-Fällen kann angegeben werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt.

	Schwangere n (%)	Nicht-Schwangere n (%)
Symptom (Nennungen)	N = 7.973	N = 408.981
Allgemeinsymptome	5.230 (66)	283.705 (69)
Fieber	2.111 (26)	117.326 (29)
Halsschmerz	2.730 (34)	141.805 (35)
Husten	4.701 (59)	218.783 (53)
Schnupfen	4.335 (54)	192.598 (23)
Geruchsverlust	1.945 (24)	94.451 (23)
Geschmacksverlust	2.028 (25)	100.893 (25)
Dyspnoe	546 (7)	20.542 (5)
Schwerer Verlauf mit		
Pneumonie	56 (0,7)	1.821 (0,4)
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	81 (1)	2.742 (0,7)
Hospitalisierung	991 (12)	10.397 (2,5)
Aufnahme auf Intensivstation	40 (0,5)	530 (0,1)
Verstorben	9 (0,1)	156 (0,04)

Tab. 1 | Im Jahr 2021 an das RKI übermittelte labordiagnostisch bestätigte COVID-19-Fälle unter Frauen im Alter zwischen 15–50 Jahre mit (N=7.973) bzw. ohne Angabe „Schwangerschaft“ (N=578.839) und übermittelte Symptome bzw. Schwere des Verlaufs (Schwangere N=7.973; Nicht-Schwangere N=408.981), Meldedaten gemäß IfSG, (Stand 03.09.2021)

Im Jahr 2021 wurden 9.536 COVID-19-Fälle bei Frauen zwischen 15 und 50 Jahren übermittelt, bei denen angegeben war, dass eine Schwangerschaft vorlag (Stand: 3. September 2021). Für 7.973 der Frauen lag mindestens eine Angabe zur Symptomatik vor (s. Tab. 1). Für neun der Frauen wurde übermittelt, dass diese verstorben seien: Das Alter der Frauen lag zwischen 25 und 42 Jahren, zwei Frauen waren im 2. Trimenon, sieben Frauen im 3. Trimenon schwanger. Bei sieben der Verstorbenen wurde die Virus-Variante B.1.1.7 (Alpha), bei einer die Variante B.1.617.2 (Delta) und bei einer war angegeben „andere/sonstige“; für zwei Verstorbene war der Risikofaktor Diabetes mellitus, für eine der Risikofaktor Lungenerkrankung angegeben; bei den restlichen Verstorbenen lagen keine Angaben zu Risikofaktoren vor.

Im Rahmen des Projekts „COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany“ (CRONOS) des Forschungsnetzwerkes der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) werden seit dem 3. April 2020 Frauen mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft untersucht. Neben COVID-19-spezifischen

Symptomen und Behandlungen werden schwangerschafts- und geburtspezifische Ereignisse sowie das *Outcome* beim Neugeborenen erfasst und prospektiv bis sechs Wochen nach der Geburt beobachtet. Insgesamt haben sich 157 Kliniken dem Register angeschlossen. Eingaben erfolgten bisher aus 115 geburtshilflichen und neonatalen Zentren, die etwa 25 % aller Geburten in Deutschland abdecken.¹³

Mit Stand 21.08.2021 wurden 2.803 SARS-CoV-2 positiv getestete schwangere Frauen im Register erfasst, von denen sich zum Zeitpunkt des Infektionsnachweises 61,4 % im 3., 25,1 % im 2. und 10,1 % im 1. Trimenon befanden; bei 3,4 % fehlte die Angabe. Frauen mit SARS-CoV-2-Infektion im 1. und 2. Trimenon wurden in der Mehrheit (55 %) wegen einer akuten Symptomatik getestet, 20 % aufgrund eines Kontakts zu einer infizierten Person und 10 % aufgrund eines Screenings z. B. im Rahmen einer stationären Aufnahme im Krankenhaus. Bei den restlichen 15 % der Frauen fehlte die Angabe oder war ungenau. Im 3. Trimenon wurden lediglich 35 % der Frauen aufgrund einer akuten Symptomatik positiv getestet, ebenfalls 35 % erhielten ein positives Testergebnis im Rahmen eines Screenings; bei weiteren 12 % erfolgte das Testen aufgrund eines Kontakts zu einem Infizierten (fehlende oder ungenaue Angaben: 20 %). Da fast alle Geburten in einer medizinischen Einrichtung stattfinden und hier bei Aufnahme ein Screening durchgeführt wird, erklärt sich, dass im 3. Trimenon unter den SARS-CoV-2-positiv getesteten Frauen mehr asymptomatische Fälle (38 %) im Vergleich zu den beiden frühen Trimenen (12 %) beobachtet wurden. Noch deutlicher wird dies bei den positiv getesteten Frauen, die eine Klinik ab 39+0 SSW und somit zumeist zur Geburt und nicht wegen anderer medizinischer Probleme aufgesucht hatten. Unter diesen 447 SARS-CoV-2-positiven Frauen waren 293 (66 %) asymptomatisch und fast ausschließlich über das Klinik-interne Testen erkannt worden (fehlende Angaben: 2 %). Während bei Infektion im 3. Trimenon somit der Nachweis der Infektion überwiegend bei Kontaktaufnahme mit einer Klinik erfolgte, betrug bei Infektion im 2. Trimenon das Intervall zwischen Infektion und Kontakt mit der Klinik und somit bis zur Eingabe in das Register im Mittel acht Wochen; für Frauen im 1. Trimenon 13 Wochen.

Schwere Verläufe (definiert als „intensivmedizinischer Überwachungsbedarf“) traten bei insgesamt 104 Frauen (3,7 % von allen Frauen) auf, von denen sich vier Frauen in der ersten Schwangerschaftshälfte (vor 20+0 SSW) und 100 Frauen in der 2. Schwangerschaftshälfte (ab 20+0 SSW) infiziert hatten; 47 (1,6 %) Frauen wurden invasiv beatmet, vier (0,14 %) Frauen verstarben.

Von den 1.385 Schwangeren, die in der zweiten Schwangerschaftshälfte (ab 20+0 SSW) symptomatisch an COVID-19 erkrankten, wurden bisher 1.190 (85,9 %) entbunden; 95 (6,9 %) der Frauen hatten einen schweren COVID-19-Verlauf mit intensivmedizinischer Überwachung, 45 (3,1 %) wurden invasiv beatmet. Es wurden 15 Totgeburten (nach 22+0 SSW) verzeichnet (1,3 % aller Frauen, die nach symptomatischer Infektion entbunden wurden). Bei knapp 182 (21 %) Frauen kam es zu einer Frühgeburt (definiert als Geburt >22+0 und <37+0 SSW), 19 (1,6 %) der Kinder wurden positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei 17 von 19 Kindern mit positivem Test lag der positive Nachweis der Mutter maximal zwei Wochen vor der Geburt. Die Kinder wurden überwiegend bei Wohlbefinden entlassen und zeigten keine auffälligen Komplikationen der Infektion (unveröffentlichte Daten des CRONOS-Registers mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. Pecks; die Daten sind nicht abschließend bewertet und als vorläufig aufzufassen).

2.1.2 Verlauf und Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion und Risikofaktoren für einen komplikationsreichen Verlauf bei Schwangeren: *Umbrella Review*

Zum Einfluss der SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19 auf Schwangerschaftsverlauf und -ausgang sowie zu Risikofaktoren für schwere Verläufe in der Schwangerschaft wurde durch die Geschäftsstelle der STIKO ein sog. *Umbrella-Review* durchgeführt mit dem Ziel, alle publizierten systematischen Reviews zu diesem Themenkreis zu identifizieren, zu bewerten und für eine Evidenzsynthese zu nutzen (zur Methodik s. Anhang).

Mit Stand 28.06.2021 konnten für den *Umbrella-Review* 14 systematische Reviews als relevant identifiziert werden. Von diesen wurde der Review von Allotey et al.¹⁴ als der umfassendste eingeschätzt und als Grundlage für die nachfolgende Evidenzsynthese verwendet. Darüber hinaus wurden der

Evidenzsynthese mittels einer orientierenden Literaturrecherche weitere relevante Studien hinzugefügt, die im Jahr 2021 veröffentlicht und bisher in keinem systematischen Review berücksichtigt worden waren.

Der systematische Review von Allotey et al. schloss insgesamt 192 Studien mit schwangeren Frauen ein, die im Zeitraum 01.12.2019–06.10.2020 publiziert worden waren und Daten aus 30 Ländern enthielten. Hiervon untersuchten 82 Studien die klinische Symptomatik und 92 Studien den mütterlichen Ausgang einer COVID-19-Erkrankung; 95 Studien berichteten über den schwangerschaftsbezogenen Ausgang bei den Müttern wie auch bei Feten bzw. Neugeborenen; 109 Studien charakterisierten Risikofaktoren für schwere Verläufe.

2.1.2.1 Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft

In dem systematischen Review von Allotey et al.¹⁴ zeigten Schwangere und Frauen im Wochenbett, die an COVID-19 erkrankt waren, insbesondere Fieber (40 %), Husten (41 %), eine Leukozytose (26 %) und Lymphopenie (33 %). Im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen gleichen Alters mit einer SARS-CoV-2-Infektion wurden bei Schwangeren weniger häufig Symptome festgestellt (gepooltes Odds Ratio (gOR) 0,28; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,13–0,62): So wurden seltener Fieber (gOR 0,49; 95 % KI: 0,38–0,63), Dyspnoe (gOR 0,76; 95 % KI: 0,67–0,85) oder Gliederschmerzen (gOR 0,53; 95 % KI: 0,36–0,78) bei SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren beobachtet (Allotey et al.).¹⁴ In etwa der Hälfte der eingeschlossenen Studien wurden die Schwangeren bei Aufnahme (z. B. zur Entbindung) routinemäßig gescreent, seltener erfolgte eine Testung aufgrund von Symptomen. Das seltenere Auftreten von Symptomen wird von den AutorInnen darauf zurückgeführt, dass die schwangeren Frauen bei Aufnahme einem anlasslosen (d. h. ohne Vorliegen von Symptomen) Screening unterzogen wurden.¹⁴

Ein **schwerer Verlauf** der Erkrankung (gemäß Definition in den einzelnen Studien) wurde von Allotey et al. bei 10 % (6 %–15 %) der schwangeren Frauen oder Frauen im Wochenbett mit bestätigter Infektion oder einem Verdacht auf eine Infektion beschrieben (39 Studien, 5.621 Frauen). 4 % (2 %–7 %)

wurden auf eine Intensivstation aufgenommen, 3 % (1 %–5 %) mussten invasiv beatmet werden (31 Studien, 42.026 Frauen) und 0,2 % (0 %–0,7 %) benötigten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (13 Studien, 33.521 Frauen). 339 von 41.664 in 59 Studien beschriebenen Frauen verstarben (0,02 %; 95 % KI: 0 %–0,42 %).¹⁴ Bei der Einordnung der Zahlen sollte berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Therapie von COVID-19-PatientInnen je nach der geografischen Region bestehen.^{15,16}

Im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen gleichen Alters wurden schwangere Frauen häufiger auf eine **Intensivstation** aufgenommen (gOR 2,13; 95 % KI: 1,53–2,95).¹⁴ Zu dem gleichen Schluss kamen AutorInnen eines weiteren, aktuelleren systematischen Reviews (gOR 4,78; 95 % KI: 2,03–11,25).¹⁷ Ferner hatten schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko, invasiv beatmet zu werden (gOR 2,59; 95 % KI: 2,28–2,94 bzw. gOR 2,58 95 % KI: 1,64–4,06^{14,17}). Eine aktuelle prospektive Kohortenstudie mit positiven Schwangeren versus jeweils zwei konsekutiv aufgenommenen negativen Schwangeren, die Frauen aus 43 Institutionen in 18 Ländern einschloss, errechnete ein relatives Risiko für intensivmedizinischen Behandlungsbedarf von 5,04 (95 % KI: 3,13–8,10).⁹

Insgesamt wurden **Todesfälle** bei schwangeren Frauen mit COVID-19 nur selten beobachtet. Im Rahmen des systematischen Reviews von Allotey et al. wurde eine erhöhte Mortalität (jegliche Todesursache) bei schwangeren Frauen mit COVID-19 im Vergleich zu schwangeren Frauen ohne COVID-19 berechnet (gOR 2,85; 95 % 1,08–7,52), allerdings waren die Fallzahlen (8 Studien, 4.820 Frauen, 8 Todesfälle) und damit das Vertrauen der AutorInnen in diese Schätzungen gering.¹⁴ Eine internationale Kohortenstudie⁹ mit insgesamt 2.130 Frauen errechnete ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko von schwangeren Frauen mit COVID-19, allerdings mit einem sehr breiten Konfidenzintervall aufgrund des insgesamt seltenen Auftretens (RR 22,26, 95 % KI: 2,88–172,11).

Die Literaturrecherche ergab nur eine Studie, die den Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von verschiedenen **SARS-CoV-2 Virus-Varianten**

verglich.¹⁸ Die Studie schloss 3.371 schwangere Frauen aus dem nationalen geburtshilflichen Surveillancesystem des Vereinten Königreichs ein, von denen insgesamt vier Frauen eine 1. Impfdosis gegen COVID-19 erhalten hatten. Verglichen wurden in der Studie Daten aus Zeiträumen mit dominanter Zirkulation der Alpha-Variante mit solchen, in denen der Wildtyp bzw. die Delta-Variante zirkulierte. Im Vergleich zu den Zeiträumen mit reiner Wildtyp-Viruszirkulation war der Anteil der hospitalisierten Frauen mit einem moderaten bis schweren Verlauf signifikant höher im Zeitraum mit Zirkulation der Alpha-Variante (aOR 1,75; 95 % KI: 1,48–2,06) und noch einmal höher, wenn die Delta-Variante im Vergleich zur Alpha-Variante zirkulierte (aOR 1,53; 95 % KI: 1,07–2,17). Im Vergleich zum Zeitraum mit Zirkulation des Wildvirus wurden während des Zirkulationszeitraums der Alpha-Variante ein höherer Bedarf an Atemunterstützung (aOR 1,39; 95 % KI: 1,13–1,78), vermehrt Pneumonien (aOR 1,65; 95 % KI: 1,38–1,98) und ein höherer Anteil an hospitalisierten Frauen festgestellt, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten (aOR 1,61; 95 % KI: 1,24–2,10). Schwangere Frauen, die während des Zeitraums mit Zirkulation der Delta-Variante hospitalisiert wurden, hatten im Vergleich zum Alpha-Zirkulationszeitraum ein nochmal erhöhtes Risiko für eine Pneumonie (aOR 1,64; 95 % KI: 1,14–2,35).¹⁸

2.1.2.2 Schwangerschaftskomplikationen bei SARS-CoV-2-Infektion

Mütterliche Endpunkte: Ein systematischer Review mit Metaanalyse von Daten aus Beobachtungsstudien zeigte, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie erhöht, insbesondere bei einer schweren Erkrankung (z. B. Dyspnoe, Tachypnoe, Diagnose einer Pneumonie).¹⁷ Das Risiko für SARS-CoV-2-positive schwangere Frauen, eine **Präeklampsie** zu erleiden, betrug im Vergleich zu SARS-CoV-2-negativen schwangeren Frauen (in der präpandemischen Phase oder asymptomatisch in der frühen pandemischen Phase) 1,33 (95 % KI: 1,03–1,73).¹⁷ Auch in einer bevölkerungsbasierten Studie mit Krankenhausabrechnungsdaten des National Health Service in England wurde bei insgesamt 342.080 schwangeren Frauen ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie/Eklampsie bei SARS-CoV-2-positiven im Vergleich zu SARS-CoV-2-negativen

Frauen ermittelt (adjustiertes OR 1,55; 95 % KI: 1,29–1,85).¹⁹ In einer multinationalen Kohortenstudie wurde basierend auf Daten von 2.130 schwangeren Frauen ebenfalls ein höheres relatives Risiko für eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom bei positiven versus negativen Schwangeren festgestellt (RR 1,76; 95 % KI: 1,27–2,43).^{9,20} In der Studie von Villar et al. wurde auch bei einer asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion eine Präeklampsie häufiger als bei testnegativen Frauen beobachtet (RR 1,63; 95 % KI: 1,01–2,63).⁹

Schwangere Frauen mit einer schweren COVID-19-Erkrankung zeigten in einer US-amerikanischen Kohortenstudie häufiger **tiefe venöse Thrombosen** oder pulmonale Embolien (6 %; 95 % KI: 2–11 %) als schwangere Frauen mit einem moderaten (0,2 %) oder asymptomatischen Verlauf (0 %).²¹

Ein systematischer Review, der Daten zum Outcome von Schwangeren in der Pandemiephase im Vergleich zu präpandemischen Zeiten analysierte, fand kein vermehrtes Auftreten eines Gestationsdiabetes oder einer Hypertonie während der Pandemie im Vergleich zu präpandemischen Zeiten (gOR 1,01; 95 % KI: 0,86–1,19 bzw. gOR 1,16; 95 % KI: 0,75–1,79 bei einer Heterogenität von 45 bzw. 81 %).²²

Fetale/neonatale Endpunkte: In dem systematischen Review von Allotey et al. wurde bei schwangeren Frauen mit COVID-19 ein erhöhtes Risiko für **Frühgeburten** vor der 37. SSW im Vergleich zu Müttern ohne COVID-19 beschrieben (gOR 1,47; 95 % KI: 1,14–1,91; 18 Studien, 8.549 Frauen).¹⁴ Zur selben Aussage kommt auch der systematische Review von Wei et al., insbesondere bei schwerem Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu einem leichten Verlauf (gOR 1,82; 95 % KI: 1,38–2,39 und gOR 4,29; 95 % KI: 2,41–7,63).^{9,17}

Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um einen medizinisch induzierten Anstieg der Frühgeburtenrate handeln könnte, da laut Allotey et al. die allgemeinen Raten von spontanen Frühgeburten im Vergleich zu präpandemischen Zeiten gleich geblieben seien.¹⁴ In einer prospektiven Kohortenstudie aus 18 Ländern war die spontane Frühgeburtenrate bei Frauen mit COVID-19 im Vergleich zu Frauen ohne COVID-19 nicht erhöht (RR

0,81; 95 % KI: 0,52–1,27);⁹ 83 % der Frühgeburten waren aus medizinischen Gründen eingeleitet worden (RR 1,97; 95 % KI: 1,56–2,51), insbesondere aufgrund einer Präeklampsie/Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms (gekennzeichnet durch Hämolyse (H), Erhöhung der Leberenzyme (EL), Thrombozytopenie (LP)) einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder einer fetalen Notlage. Das Risiko für eine Frühgeburt stieg bei Frauen mit COVID-19-Diagnose ab dem Gestationsalter von 30 Wochen an. In Regressionsmodellen wurde ermittelt, dass das Schwangerschaftsalter bei Geburt im Vergleich zu Frauen ohne COVID-19-Diagnose 0,6 Wochen kürzer war bezogen auf alle Frauen mit COVID-19-Diagnose (95 % KI: –0,9 bis –0,3) und 0,8 Wochen kürzer bezogen auf Frauen mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion (95 % KI: –1,2 bis –0,5).

Ferner wurde bei schwangeren Frauen mit einer COVID-19-Diagnose seltener ein spontaner Beginn der Wehentätigkeit (RR 0,85; 95 % KI: 0,77–0,93) beobachtet, die Frauen hatten allerdings ein höheres Risiko für einen Kaiserschnitt (RR 1,28; 95 % KI: 1,16–1,40). Im Hinblick auf die Einleitung einer Geburt oder einen vorzeitigen Blasensprung ergaben sich zwischen SARS-CoV-2-positiven und -negativen Schwangeren keine Unterschiede (RR 0,99; 95 % KI: 0,84–1,18 bzw. RR 0,87; 95 % KI: 0,71–1,07).^{9,22} Auch die AutorInnen einer US-amerikanischen Kohortenstudie mit Daten von 1.219 Frauen aus 33 Krankenhäusern in 14 Staaten beschrieben eine signifikant höhere Rate induzierter Frühgeburten bei Frauen mit schweren Verläufen, wobei bei 3 % der Frauen COVID-19 die primäre Indikation darstellte. Die häufigsten Indikationen für die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung im Zeitraum der Frühgeburten waren Schwangerschaftshypertonie (33 % aller induzierten Frühgeburten), intrauteriner Fruchttod (16 %) und vorzeitiger Blasensprung (13 %). Bei Frauen, die mittels eines Kaiserschnitts entbunden worden waren, war dies bei 22 % primär aufgrund einer COVID-19-Erkrankung geschehen.²¹

Im Rahmen eines weiteren systematischen Reviews, der den Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit COVID-19 mit dem Verlauf von Schwangerschaften in einer präpandemischen Phase verglich, wurde dagegen kein generell höheres Risiko einer

Frühgeburt in Pandemiezeiten berechnet (gOR 0,94; 95% KI: 0,87–1,02). Auch für Frühgeburten vor der 32. SSW oder der 28. SSW ergab sich kein höheres Risiko in der pandemischen versus einer präpandemischen Phase (gOR 0,76; 95% KI: 0,42–1,36 und gOR 1,05; 95% KI: 0,64–1,39 respektive), auch nicht in Abhängigkeit vom Durchschnittseinkommen in den Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden.²²

Zwei systematische Reviews errechneten bei schwangeren Frauen mit COVID-19 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19 kein signifikant erhöhtes Risiko des Auftretens einer **fetalen Notlage** (*fetal distress*) (gOR 2,37; 95% KI: 0,77–7,31; zwei Studien, 24 Ereignisse bei 340 Frauen bzw. gOR 1,50, 95% KI: 0,64–3,53; drei Studien, 47 Ereignisse bei 874 Frauen).^{14,17} Dagegen wurde im Rahmen einer aktuelleren Kohortenstudie mit 2.130 schwangeren Frauen, davon 706 positiv auf SARS-CoV-2 getestet, ein gering höheres Risiko einer fetalen Notlage bei den positiv-getesteten Schwangeren im Vergleich zu konsekutiv in die Studie aufgenommenen negativ-getesteten Schwangeren (RR 1,70; 95% KI: 1,06–2,75; 207 Ereignisse bei 2.130 Frauen) ermittelt.⁹

Selten wurden **Totgeburten** bei Schwangeren mit Verdacht auf COVID-19 bzw. nach einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion beschrieben.^{14,17,22} Wei et al. ermittelten in ihrem systematischen Review ein höheres Risiko für Totgeburten bei SARS-CoV-2-positiven im Vergleich zu SARS-CoV-2-negativen schwangeren Frauen (gOR 2,11; 95% 1,14–3,90; 1.366 Totgeburten bei 413.122 Frauen in 6 Studien).¹⁷ Allostey et al. berichteten insgesamt 35 Totgeburten bei 5.794 schwangeren Frauen in 9 Studien, wobei das Risiko im Vergleich zu Test-negativen schwangeren Frauen erhöht war (gOR 2,84; 95% 1,25–6,45).¹⁴ Eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit Krankenhausabrechnungsdaten des National Health Service in England schloss insgesamt 342.080 schwangere Frauen mit 3.527 Frauen mit einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion zum Zeitpunkt der Entbindung ein. Adjustiert auf Bluthochdruck und Diabetes mellitus wurde bei SARS-CoV-2-positiven Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Totgeburt ab der 24. SSW berechnet (adjustiertes OR 2,21; 95% KI: 1,58–3,11).¹⁸

Autoren einer italienischen Fall-Kontroll-Studie mit 225 Patientinnen im 1. Trimenon schlossen, dass eine schwere COVID-19-Erkrankung im 1. Trimenon nicht mit einer erhöhten **Abortrate** in der Frühschwangerschaft einherzugehen scheint.²³ Im Rahmen einer dänischen Kohortenstudie mit insgesamt 1.356, Frauen, darunter allerdings nur 18 SARS-CoV-2 positiv getestete Teilnehmerinnen, wurde im Rahmen des routinemäßig in Dänemark angebotenen Screenings in der 11.–14. SSW ebenfalls keine erhöhte Abortrate festgestellt.²⁴ Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Frauen während der Pandemie nicht immer medizinischen Rat einholten und daher ein Abort möglicherweise nicht erfasst wurde.²⁵

Zusammenfassung von 2.1.2.1 und 2.1.2.2

Der Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit einer asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion ist vergleichbar mit jenem bei Frauen ohne SARS-CoV-2-Infektion. Laut des deutschen CRONOS-Registers weisen mehr als 50% der infizierten Frauen in den ersten beiden Trimenen Symptome auf, bei Frauen im 3. Trimenon sind es 43%. Basierend auf Daten aus systematischen Reviews wurde ein schwerer COVID-19-Verlauf bei etwa 10% der infizierten Schwangeren beobachtet, 4% wurden auf eine Intensivstation aufgenommen und 3% wurden invasiv beatmet. Im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen gleichen Alters hatten schwangere Frauen ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden und ein zweieinhalbfach erhöhtes Risiko für eine invasive Beatmung. Das Mortalitätsrisiko schwangerer Frauen mit COVID-19 war im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen mit COVID-19 nicht erhöht.

Daten zum Verlauf von COVID-19 bei Schwangeren mit der aktuell dominanten Delta-Variante liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur in sehr begrenztem Umfang vor. Eine Studie berichtet von einem anderthalbfach erhöhten Pneumonie-Risiko im Vergleich zu einer Infektion mit der Alpha-Variante.

Das relative Risiko für COVID-19-positive schwangere Frauen, eine Präeklampsie/Eklampsie/ein HELLP-Syndrom zu entwickeln, wurde in verschiedenen Studien auf 1,3–1,8 geschätzt.

Das höhere Risiko einer Frühgeburtlichkeit bei SARS-CoV-2-positiven schwangeren Frauen ergibt sich wahrscheinlich aus einer häufigeren Schwangerschaftsbeendigung aus medizinischen Gründen. In Bezug auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer fetalen Notlage, dem Auftreten von Totgeburten oder Aborten ist die Datenlage bisher uneinheitlich.

2.1.2.3 Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung bei Schwangeren

Vorbestehende Grunderkrankungen (z. B. chronische Hypertonie, Diabetes mellitus) und Schwangerschaftserkrankungen (Gestationsdiabetes, Präeklampsie) sowie ein höheres mütterliches Alter und ein höherer Body-Mass-Index (BMI) werden bei schwangeren Frauen als Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die Aufnahme auf eine Intensivstation und eine erhöhte Mortalität beschrieben.^{9,14,26,27} So ergab sich für schwangere, SARS-CoV-2-positiv getestete Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine **schwere Erkrankung** bei Vorliegen eines Alters ab 35 Jahren (pOR 1,83; 95 % KI: 1,27–2,63), eines BMI ab 30 kg/m² (pOR 2,37; 95 % KI: 1,83–3,07), von Komorbiditäten (pOR 1,81; 95 % KI: 1,49–2,20), von Bluthochdruck (pOR 2,00; 95 % KI: 1,14–3,48), vorbestehendem Diabetes mellitus (pOR 2,12; 95 % KI: 1,62–2,78) und Präeklampsie (pOR 4,21; 95 % KI: 1,27–14,00).

Risikofaktoren, die mit einer erhöhten mütterlichen **Mortalität** einhergingen, waren ein hoher BMI (pOR 2,27; 95 % KI: 1,20–4,31) und eine nicht-weiße Ethnie (pOR 1,61; 95 % KI: 1,05–2,47).¹⁴ In einem systematischen Review wurde ein signifikant erhöhtes Risiko, im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung zu versterben, bei Vorliegen von Adipositas (RR 2,48; 95 % KI: 1,41–4,36) und jeglicher Komorbidität (RR 2,26; 95 % KI: 1,77–2,89) ermittelt.²⁷ Eine Studie mit COVID-19-Registerdaten aus Mexiko ermittelte eine erhöhte Mortalität bei Vorliegen eines höheren mütterlichen Alters (OR 1,07; 95 % KI: 1,06–1,07), eines Diabetes mellitus (OR 3,50; 95 % KI: 3,16–3,88), einer Adipositas (OR 1,90; 95 % KI: 1,74–2,07), eines Hypertonus (OR 1,95; 95 % KI: 1,76–2,17), einer Immunsuppression (OR 2,07; 95 % KI: 1,77–2,41), eines Asthma bronchiales (OR 2,44; 95 % KI: 1,93–3,10) sowie von chronischen Nierenerkrankungen (OR 7,63; 95 % KI: 6,47–8,99).²⁸

Eine zentrale Fragestellung ist, inwieweit bereits die Schwangerschaft an sich einen unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf darstellt. In dem systematischen Review von Allotey et al. wurden 14 Studien berücksichtigt, die einen Vergleich des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung bei Schwangeren im Vergleich zu Nicht-Schwangeren vorgenommen hatten. Die Studien umfassten einen Publikationszeitraum bis Oktober 2020. Einige von diesen Studien zeigten dabei, dass sich schwangere gegenüber Nicht-schwangeren COVID-19-positiven Frauen hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren wie z. B. Adipositas oder Diabetes mellitus voneinander unterscheiden.^{3,14,29} Die AutorInnen schlossen aus den vorliegenden Daten, dass Schwangere gegenüber Nicht-Schwangeren ein erhöhtes Risiko hatten, auf eine Intensivstation aufgenommen und beatmet zu werden.

Die AutorInnen einer prospektiven Kohortenstudie aus Mexiko berechneten mit Daten von 5.183 schwangeren und Nicht-schwangeren Frauen des Nationalen Mexikanischen COVID-19-Registers, unter Verwendung eines *propensity score matchings*, dass die schwangeren Frauen ein höheres Risiko hatten, eine Pneumonie zu entwickeln (OR 1,86; 95 % KI: 1,60–2,16), auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden (OR 1,86; 95 % KI: 1,41–2,45) oder zu versterben (OR 1,84; 95 % KI: 1,26–2,69); ein Unterschied für das Risiko einer Intubation bestand jedoch nicht (OR 0,93; 95 % KI: 0,70–1,25). Eine Limitation dieser Studie war, dass die Studie nur symptomatische Frauen einschloss, während viele andere Studien auch Daten asymptomatischer Frauen beinhalteten.²⁸ Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA nutzte Daten eines Registers von Krankenhäusern und den Elixhauser Comorbidity Score zur Adjustierung auf verschiedene Risikofaktoren. Von 22.493 Frauen waren 1.609 schwanger. Die schwangeren Frauen hatten ein höheres Risiko hospitalisiert zu werden (60,5 % vs. 17,0 %; $p < 0,001$) und moderat beatmet zu werden (1,7 % vs. 0,7 %; $p < 0,001$).²⁹ Eine US-amerikanische retrospektive multizentrische Fall-Kontrollstudie untersuchte 132 schwangere ($n = 38$) und nicht-schwangere Frauen ($n = 94$) mit schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung. BMI (Mittelwert 32 vs. 33 kg/m²) und Alter (Mittelwert 35 vs. 38 Jahre) waren höher in der Gruppe der Nicht-schwangeren Frau-

en. Ebenso wiesen Nicht-schwangere Frauen in der Kohorte häufiger Diabetes mellitus, Hypertonie und koronare Herzerkrankung auf. Trotzdem wurde bei den schwangeren Frauen nach Adjustierung auf verschiedene Risikofaktoren ein höheres Risiko für eine Aufnahme auf eine Intensivstation (aOR 5,2; 95 % KI: 1,5–17,5) und ein höherer Morbiditätsindex (bestehend aus moderater Beatmung, Intubation und Beatmung, ECMO) (OR 4,2; 95 % KI: 1,2–18,2) beobachtet. Limitierend ist hier die geringe Fallzahl der schweren und kritischen Fälle.³⁰ Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit einer *propensity-matched* Kohorte aus dem Vereinten Königreich, welche 36 schwangere und 36 Nicht-schwangeren Frauen, die jeweils aufgrund von COVID-19 hospitalisiert worden waren, miteinander verglich, konnte keinen schwereren Verlauf bei den schwangeren Frauen während der 1. Pandemie-Welle feststellen. Die AutorInnen wiesen darauf hin, dass dies mit aktuelleren Varianten von SARS-CoV-2 weiter untersucht werden müsste.³¹

Schließlich wertete eine bevölkerungsbezogene Studie, die im Vereinigten Königreich, in den USA und Schweden durchgeführt wurde, über eine Smartphone-App (Longitudinalstudie; n=400.750 Frauen, davon 14.049 schwanger und 386.701 nicht-schwanger; Beobachtung im Median über 18 Tage) und über eine Internetplattform (Querschnittsstudie; n=1.344.966 Frauen; davon 41.796 schwanger) erhobene Selbstangaben zum Symptomprofil und der Schwere einer COVID-19-Erkrankung sowie Hospitalisierung bei 18–44 Jahre alten Frauen aus.³² Von 45% der 14.049 Schwangeren der Longitudinalstudie, die ein Gestationsalter angaben, waren 14% im 1. Trimenon, 43% im 2. Trimenon und 43% im 3. Trimenon. In der Longitudinalstudie wurden 0,09% von den insgesamt 400.750 Frauen nach einem positiven SARS-CoV-2-Test hospitalisiert und 0,16%, bei denen der Verdacht auf COVID-19 bestand. Schwangere Frauen wurden jedoch häufiger getestet (8,0% versus 6,1% bei Nicht-Schwangeren). Der Anteil der hospitalisierten Schwangeren mit positivem SARS-CoV-2-Test betrug 0,1% (n=14.049) versus 0,07% (n=386.701) unter nicht-schwangeren Frauen. Es ergaben sich keine Unterschiede in der Dauer der Erkrankung zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen. In der Querschnittsstudie berichteten 0,09% der 41.796 Schwangeren und

0,03% der 1.303.170 Nicht-Schwangeren, mit positivem SARS-CoV-2-Test hospitalisiert worden zu sein. Getestet worden zu sein gaben 2,7% der schwangeren und 2,4% der nicht-schwangeren Frauen an. Die Symptome unterschieden sich nicht bei schwangeren und nicht-schwangeren Frauen, außer bezogen auf gastrointestinale Symptome (OR 3,3; 95% KI: 1,3–8,8). Univariate, gewichtete Regressionen ergaben in beiden Kohorten keinen Effekt der Schwangerschaft hinsichtlich der Schwere der Erkrankung, angegeben als *Severity Index*. Eine vorbestehende Lungenerkrankung war signifikant mit einer schwereren COVID-19-Erkrankung assoziiert ($p < 0,0001$), ebenso eine präexistente Herzerkrankung, Nierenerkrankung und Diabetes mellitus ($p < 0,0001$). Limitationen der Studie sind zunächst in einem Selektionsbias zu sehen. Schwangere Frauen mit einer schwereren COVID-19-Erkrankung, die hospitalisiert werden müssen, haben möglicherweise weniger Interesse, app- oder webbasiert an Befragungen teilzunehmen. Ferner ist fraglich, ob Menschen, die derartige Tools nutzen, als repräsentativ für die Bevölkerung angesehen werden können. Selbstangaben sind schließlich anfällig für eine Fehlklassifikation. Die AutorInnen schlossen, dass die Schwangerschaft nicht wesentlich zur Morbidität in den Kohorten beitrug.³²

Zusammenfassung

Nach Adjustierung für zugrundeliegende Risikofaktoren oder im Rahmen eines Vergleiches von schweren COVID-19-Verläufen bei Schwangeren versus Nicht-Schwangeren wurde gefolgert, dass eine Schwangerschaft allein bereits einen Risikofaktor für einen schwereren COVID-19-Verlauf darstellt. Ferner haben Schwangere und nicht-schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko einer komplikationsreicheren Erkrankung, wenn sie vorbestehende Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Adipositas, ein höheres Alter oder eine Hypertonie aufweisen.

2.1.3 Vertikale Transmission

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine direkte diaplazentare bzw. vertikale Transmission von SARS-CoV-2 von der Mutter auf das Kind möglich oder sehr wahrscheinlich ist.^{33–36} Für die fetale Gesundheit könnten nach Ansicht einiger AutorInnen weniger eine vertikale Transmission von Viren, sondern eher entzündliche Veränderungen der Plazen-

ta oder ein Zytokinsturm bei der Mutter relevant sein.^{4,37–39} Die Schwierigkeiten, eine pränatale oder perinatale vertikale Transmission zu beweisen, lag nach Meinung der AutorInnen in methodischen Schwächen der publizierten Beschreibungen, z. B. bei der Probengewinnung oder Berechnungen einer möglichen Ansteckung unter Berücksichtigung der Inkubationszeiten.^{40,41} Nach Ansicht der AutorInnen rechtfertigen die Daten allerdings keine Entbindung durch einen Kaiserschnitt, um eine Infektion des Neugeborenen zu verhindern. Auch das *Rooming-In* birgt kein erhöhtes Risiko für eine Transmission.^{41,42}

Bei einer SARS-CoV-2-Infektion der Mutter im 3. Trimenon kommt es zu einer selektiven Beeinträchtigung des diaplazentaren Transfers und zu einer fehlenden Anreicherung im Nabelschnurblut von SARS-CoV-2-spezifischen mütterlichen Antikörpern, während der Transfer von Influenza- oder Pertussis-spezifischen Antikörpern unverändert stattfindet. Bei einer SARS-CoV-2-Infektion der Mutter im 2. Trimenon wurde dieser hemmende Effekt auf den SARS-CoV-2-Antikörpertransfer nicht beobachtet.⁴³ Ob diese Beobachtungen auch für den Transfer von mütterlichen Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern nach COVID-19-mRNA-Impfung im 2. versus 3. Trimenon zutreffen, ist bisher nicht bekannt.

2.1.4 Verlauf und Outcome bei Neugeborenen

Eine Übertragung einer mütterlichen SARS-CoV-2-Infektion auf das Neugeborene erscheint insgesamt selten zu sein und löst beim Neugeborenen auch nur in seltenen Fällen Symptome aus. Zu diesem Schluss kamen AutorInnen eines systematischen Reviews, der 49 Fallbeschreibungen und Fallserien untersuchte (655 Frauen, 666 Neugeborene).⁴² Ein Vergleich der Outcomes des 5-Minuten-APGAR-Scores ergab bei im Zeitraum der Pandemie geborenen Kindern im Vergleich zu in präpandemischen Zeiten geborenen Kindern in „high-income-countries“ keinen Unterschied (gOR 1,15 95 % KI: 0,62–2,15; 4 Studien, 14.782 Schwangerschaften).²² Einen ähnlichen Schluss zogen AutorInnen eines systematischen Reviews zum Outcome von Neugeborenen SARS-CoV-2-positiver Mütter mit 32 Studien (261 Neugeborenen von 258 Frauen).¹¹

Für Neugeborene von Frauen mit COVID-19 wurde allerdings in zwei systematischen Reviews ein höhe-

res Risiko ermittelt, nach der Geburt auf einer neonatologischen Intensivstation betreut zu werden (Allotey et al.: gOR 4,89; 95 % KI: 1,87–12,81; Wei et al.: gOR 3,69; 95 % KI: 1,39–9,82), insbesondere bei einem schweren Erkrankungsverlauf der Mutter (Wei et al.: gOR 3,95; 95 % KI: 1,43–10,95).^{14,17} Eine bevölkerungsbasierte Studie mit Krankenhausabrechnungsdaten des National Health Service in England errechnete ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Neugeborenen, auf einer Neonatologie behandelt werden zu müssen (adjustiertes OR 1,24; 95 % KI: 1,02–1,51).¹⁸ Eine Sensitivitätsanalyse nur mit Frauen, die nach der 37. SSW von ihrem Kind entbunden worden waren, ergab in dieser Studie kein höheres Risiko (adjustiertes OR 1,18; 95 % KI: 0,90–1,55). Entsprechend schlussfolgern die AutorInnen, dass die beobachteten negativen Auswirkungen auf die Neugeborenen aus der höheren Frühgeburtlichkeit resultierten.¹⁸ Auch der systematische Review von Pineles et al. mit einem Vergleich der Versorgung während der Pandemie versus präpandemischen Zeiten zeigte kein erhöhtes Risiko für eine Neonatologie-Aufnahme (gOR 0,90; 95 % KI: 0,80–1,01; 7 Studien, 45.629 Schwangerschaften), wobei dieser Review auch kein erhöhtes Risiko einer Frühgeburtlichkeit fand.⁴⁴

In einer prospektiven britischen Kohortenstudie mit Daten von 2.130 schwangeren Frauen aus 18 Ländern wurde kein Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion der Mutter und eines für das Gestationsalter zu kleinen Kindes (*small for gestational age*; SGA) gefunden (RR 1,03 (95 % KI: 0,81–1,31)).⁹ AutorInnen einer US-amerikanischen Studie sahen zudem kein erhöhtes Risiko eines SGA bei einem schweren Erkrankungsverlauf der Mutter (aRR 1,22; 95 % KI: 0,63–2,37).²⁰

Eine schwedische Studie, die Registerdaten von 88.159 Kindern auswertete, von denen 2.323 (1,6 %) von SARS-CoV-2-positiven Müttern entbunden worden waren, berechnete nach Adjustierung ein erhöhtes Risiko eines Atemnotsyndroms (RR 2,40; 95 % KI: 1,5–3,84).⁴⁵

Zur Adressierung der Frage, welche Krankheitslast potenziell bei Neugeborenen verhindert werden könnte, wenn die mütterliche Impfung via diaplazentarem Antikörpertransfer zu einem fetalen

Alter	≤6 Monate n (%)	≤28 Tage n (%)	≤7 Tage n (%)	Früh- geborene n (%)
Gesamtzahl	522	127	39	53
davon				
Aufnahmeindikation COVID-19	164 (31)	37 (29)	5 (13)	15 (28)
Begleiterkrankung	48 (9)	13 (10)	6 (15)	14 (26)
Notwendigkeit COVID-19-Therapie	69 (13)	21 (17)	3 (8)	6 (11)
mit				
Intensivpflichtigkeit	6 (9)	3 (14)	2 (67)	2 (33)
Beatmungspflichtigkeit	1	0	0	0
ECMO-Bedürftigkeit	0	0	0	0
COVID-19-bedingte Folgeerkrankung	0	0	0	0
Verstorben	1	0	0	0

Tab. 2 | An das DGPI-Register gemeldete Fälle von hospitalisierten Kindern ≤6 Monate mit bestätigter COVID-19 oder SARS-CoV-2-Direktnachweis (Stand 18.06.2021)

Schutz führen würde, wurden Zahlen der DGPI analysiert, die seit Mitte März 2020 ein Register zu COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen in Deutschland führt. Als Fälle werden stationär aufgenommene PatientInnen mit SARS-CoV-2-Direktnachweis (PCR-Test oder Antigenschnelltest) definiert. Es werden nur Fälle eingeschlossen, für die vollständige Angaben sowohl zur Aufnahme als auch zur Entlassung gemeldet wurden. Der COVID-19-Survey schließt hospitalisierte Kinder und Jugendliche mit sicherer COVID-19, mit Verdacht auf COVID-19 bei SARS-CoV-2-Direktnachweis sowie mit asymptomatischen Zufallsbefunden eines SARS-CoV-2-Direktnachweises ein. Angaben zum SARS-CoV-2-Serostatus der jeweiligen Mutter lagen nicht vor. Mit Stand 18.06.2021 lagen Daten zu insgesamt 522 hospitalisierten Kindern im Alter von einschließlich ≤6 Monaten aus 169 von bundesweit 351 Kliniken vor. Von diesen 522 Kindern waren 127 ≤28 Tage und 39 ≤7 Tage alt; 53 Kinder waren Frühgeburten vor der 37. SSW (Median 35. SSW). Der Anteil der Kinder mit Aufnahmeindikation COVID-19, einer Begleiterkrankung sowie der Notwendigkeit einer COVID-19-Therapie sind in Tabelle 2 dargestellt. Das verstorbene Kind litt an multiplen Begleiterkrankungen, u. a. einem schweren angeborenen Herzfehler, und wurde als an COVID-19 verstorben

gemeldet (persönliche Kommunikation Dr. Armann, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Uniklinikum Dresden). Aus den Daten lässt sich ableiten, dass eine Hospitalisierung in Zusammenhang mit COVID-19 in dieser Altersgruppe ein sehr seltenes Ereignis ist; auch Begleiterkrankungen spielen bei der Krankenhausbedürftigkeit eine untergeordnete Rolle. 8–17% der Kinder benötigten eine spezifische COVID-19-Therapie; beatmungspflichtig war nur eines von den 522 hospitalisierten Kindern.

2.1.5 Fazit: Risikofaktoren und Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren

- ▶ Schwere Verläufe und Komplikationen bei Schwangeren mit einer SARS-CoV-2-Infektion sind selten.
- ▶ Der Faktor Schwangerschaft stellt einen unabhängigen Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe dar. SARS-CoV-2-infizierte schwangere Frauen erleiden häufiger Komplikationen als Nicht-Schwangere, insbesondere, wenn sie älter sind oder an Adipositas, Hypertonus oder einem Diabetes mellitus leiden.
- ▶ In fast allen Studien wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit (insbesondere im 3. Trimenon) bei infizierten im Vergleich zu nicht-infizierten Schwangeren berichtet, wobei die vermehrte Frühgeburtlichkeit wahrscheinlich medizinisch bedingt ist (Schwangerschaftsbeendigung aufgrund einer medizinischen Indikation).
- ▶ In einigen Studien wurden ein erhöhtes mütterliches Sterberisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Totgeburten beschrieben. Die Studienlage ist hier jedoch nicht eindeutig. Zudem ist die Mortalität von SARS-CoV-2-positiven Schwangeren im Vergleich zu positiven Nicht-Schwangeren nicht erhöht.
- ▶ SARS-CoV-2-positive Schwangere werden häufiger als SARS-CoV-2-negative Schwangere auf Intensivstationen aufgenommen und häufiger invasiv beatmet, und bei ihnen wird häufiger eine Sectio durchgeführt. Eine häufigere Aufnahme der Neugeborenen auf eine neonatologische Station ist wahrscheinlich durch die höhere Frühgeburtsrate bedingt.
- ▶ Das Risiko für Aborte und die neonatale Mortalität sind nicht erhöht.

2.2 Impfstoffe

Schwangere Frauen waren von den Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe ausgeschlossen, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine kontrollierten randomisierten Studien zur Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe bei Schwangeren vorliegen. Zwar wurden mittlerweile erste größere Studien v. a. in den USA zur Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 bei gesunden schwangeren Frauen initiiert, erste Daten sind jedoch nicht vor 2022 zu erwarten (<https://clinicaltrials.gov/>). Die hier vorgestellte Evidenzaufarbeitung zur COVID-19-Impfung von Schwangeren beinhaltet daher zu diesem Zeitpunkt nur erste publizierte Beobachtungsstudien.

2.2.1 Methodik des durchgeführten systematischen Reviews

Zur Identifizierung von möglichen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Schwangeren wur-

de eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Stand: 22. August 2021; Suchstrategie s. Anhang) und die Evidenzqualität mit Hilfe der GRADE-Methodik bewertet.

2.2.2 Wirksamkeit

Die systematische Literaturrecherche ergab insgesamt 442 Studien. Von diesen wurden nach Abstract- und Volltextscreening zwei Studien in die Evidenzbewertung zur Wirksamkeit (nach Gabe von zwei mRNA-Impfstoffdosen) bei Schwangeren eingeschlossen.^{46,47} Eine weitere Studie berichtete lediglich unadjustierte Schätzer,⁴⁸ auf deren Ergebnisse wird daher im Folgenden nicht weiter eingegangen. Details zu den eingeschlossenen Studien und den in den Studien berichteten Wirksamkeiten nach jeweiligem Endpunkt sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Studien, die zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurden, umfassten damit insgesamt etwa 23.000 schwangere Teilnehmerinnen.

Studie	Land	Studien-design	Studienpopulation	Alter	Zirkulierende Variante/Zeitraum	Impfstoff	Analysezeitpunkt nach 2. Impfung	Adjustierte Wirksamkeit
Endpunkt: jegliche Infektion mit SARS-CoV-2 (PCR bestätigt)								
Dagan; ⁴⁶ 7. September 2021	Israel	Kohortenstudie	Über Clalit Health Services versicherte Schwangere (Geimpfte: n = 10.861; Ungeimpfte: n = 10.861)	≥16 Jahre	Wildtyp; Alpha (B.1.1.7)/ 20.12.2020–03.06.2021	Comirnaty	7–56 Tage nach 2. Dosis	96% (89–100)
Butt; ⁴⁷ 22. Juni 2021	Katar	Test-negative Fall-Kontroll-Studie	Krankenhaus-basiert (Fälle: n = 393; Kontrollen: n = 1.074)	≥15 Jahre	Alpha (B.1.1.7); Beta (B.1.351)/ 20.12.2020–30.05.2021	Comirnaty, Spikevax	≥14 Tage nach 2. Dosis	67,7% (30,5–86,9)
Endpunkt: symptomatische Infektion mit SARS-CoV-2 (PCR bestätigt)								
Dagan; ⁴⁶ 7. September 2021	Israel	Kohortenstudie	Über Clalit Health Services versicherte Schwangere (Geimpfte: n = 10.861; Ungeimpfte: n = 10.861)	≥16 Jahre	Wildtyp; Alpha (B.1.1.7)/ 20.12.2020–03.06.2021	Comirnaty	7–56 Tage nach 2. Dosis	97% (91–100)
Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von COVID-19								
Dagan; ⁴⁶ 7. September 2021	Israel	Kohortenstudie	Über Clalit Health Services versicherte Schwangere (Geimpfte: n = 10.861; Ungeimpfte: n = 10.861)	≥16 Jahre	Wildtyp; Alpha (B.1.1.7)/ 20.12.2020–03.06.2021	Comirnaty	7–56 Tage nach 2. Dosis	89% (43–100)
Endpunkt: schwerer COVID-19-Verlauf								
Dagan; ⁴⁶ 7. September 2021	Israel	Kohortenstudie	Über Clalit Health Services versicherte Schwangere (Geimpfte: n = 10.861; Ungeimpfte: n = 10.861)	≥16 Jahre	Wildtyp; Alpha (B.1.1.7)/ 20.12.2020–03.06.2021	Comirnaty	7–56 Tage nach 2. Dosis	1 vs. 0 (Wegen zu kleiner Fallzahl Wirksamkeit nicht zu berechnen)

Tab. 3 | Charakteristika und Wirksamkeit nach Endpunkt der im systematischen Review eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 bei Schwangeren (Stand 22.08.2021)

Die Studien wurden in Israel bzw. in Katar durchgeführt und hatten ein Kohorten- bzw. test-negative design. In beiden Studien wurden mit mRNA-Impfstoffen (Comirnaty bzw. Spikevax) geimpfte schwangere Frauen mit ungeimpften schwangeren Frauen verglichen. Angaben zum Schwangerschaftstrimenon, in welchem geimpft wurde, lagen für beide Studien nicht vor. Als Endpunkte zur Ermittlung der Wirksamkeit der Impfung wurden SARS-CoV-2-Infektionen (unabhängig vom Auftreten von Symptomen), symptomatische Infektionen, Hospitalisierungen sowie schwere Verläufe von COVID-19 untersucht. Keine der Studien untersuchte die Wirksamkeit gegenüber Infektionen mit der Delta-Variante. Gegenüber Infektionen (unabhängig vom Auftreten von Symptomen) wurde eine Wirksamkeit von 67,7–96 % ermittelt. Gegen symptomatische Infektionen betrug die Effektivität 97 %, während sie gegen Hospitalisierungen bei 89 % lag.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für jeden Endpunkt gemäß der GRADE-Methodik bestimmt. Für die beiden Endpunkte „symptomatische Infektion mit SARS-Cov-2“ und „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ wurde die Qualität der Evidenz als moderat bewertet (für die detaillierte Darstellung s. Anhang).

2.2.2.1 Immunogenität

Mittels systematischer Literaturrecherche konnten sieben relevante Studien^{49–55} mit maternalen Immunogenitätsdaten nach mRNA-Impfung und sechs Studien mit Daten zum plazentaren Antikörperttransfer^{50–55} identifiziert werden. Bei der Einordnung der in den Studien beschriebenen Immunogenitätsdaten muss berücksichtigt werden, dass bisher kein sog. „*correlate of protection*“ definiert werden konnte, d. h. dass nicht bekannt ist, welcher Antikörperspiegel für Schutz vor Infektion bzw. Erkrankung notwendig ist. Nachfolgend werden die Ergebnisse einiger Studien exemplarisch dargestellt.

2.2.2.1.1 Maternale Immunogenitätsdaten

In der prospektiven Kohortenstudie von Gray et al.⁵² aus den USA, die 84 schwangere, 31 stillende, und 16 nicht-schwangere Frauen umfasste, wurden IgA-, IgG- und IgM-Titer zum Zeitpunkt der 1. Impfung, zum Zeitpunkt der 2. Impfung, 2–6 Wochen nach 2. Impfung und zur Entbindung bestimmt und den

Titern von 37 schwangeren Frauen 4–12 Wochen nach SARS-CoV-2-Infektion gegenübergestellt. Die Höhe der Antikörper unterschied sich nicht zwischen schwangeren, stillenden und nicht-schwangeren Frauen. Die Antikörperspiegel bei den geimpften Frauen waren signifikant höher als bei Frauen nach SARS-CoV-2-Infektion ($P < 0,0001$). Die Höhe der durch die Impfung induzierten Antikörper war unabhängig vom Trimenon, in dem geimpft wurde ($P = 0,48$). In der Studie von Prabhu et al.⁵⁴ aus den USA mit 122 Schwangeren, von denen 55 Frauen eine Dosis und 67 Frauen zwei Dosen eines mRNA-Impfstoffs während der Schwangerschaft erhalten hatten, kam es ab der 2. Woche nach der 1. Impfung mit jeder weiteren Woche zu signifikant höheren IgG-Antikörper-Spiegeln sowie zu einem IgG-Anstieg zwischen erster und zweiter Woche nach der 2. Impfung, wobei keine Angaben zum Zeitpunkt der Impfung in der Schwangerschaft gemacht wurden.

2.2.2.1.2 Plazentarer Antikörperttransfer

Beharier et al.⁵⁰ berichteten, dass fetale IgG-Antikörpertiter nach etwa 15 Tagen den maternalen IgG-Antikörper-Titern nach der 1. maternalen Impfung entsprechen und es zu einem weiteren Titeranstieg nach der 2. maternalen Dosis kommt. Prabhu et al.⁵⁴ beschrieben in ihrer Studie eine lineare Assoziation zwischen maternalen IgG-Titern und IgG-Titern im Nabelschnurblut; der diaplazentare Transfer war dabei positiv korreliert mit der Anzahl der Wochen, die seit der 2. maternalen Impfstoffdosis vergangen waren. Der früheste Nachweiszeitpunkt von Antikörpern im Nabelschnurblut war 16 Tage nach der 1. Impfung. Hatte die Mutter nur eine Impfdosis erhalten, fanden sich bei 44 % (24/55) der Neugeborenen im Nabelschnurblut messbare IgG-Antikörper. Bei zwei maternalen Impfdosen war IgG im Nabelschnurblut bei 97 % (65/67) der Neugeborenen nachweisbar.

Beharier et al.⁵⁰ untersuchten darüber hinaus in ihrer Studie, ob sich bei Neugeborenen im Nabelschnurblut auch Hinweise auf eine fetale IgM-Antwort gegen Comirnaty-Antigene (S1, S2 und RBD), finden lassen, was einen diaplazentaren Impfstofftransfer und eine Impfstoffexposition des Feten belegen würde. Dies war bei keinem Neugeborenen der 86 geimpften Schwangeren der Fall.

Die durch bestimmte Impfungen in der Schwangerschaft induzierten mütterlichen Antikörper können einen vorübergehenden hemmenden Effekt auf die Immunantwort des Neugeborenen/Säuglings gegenüber postnatal applizierten Impfstoffen haben (sog. blunting).⁵⁶ Ob ein solcher Effekt auch nach einer COVID-19-mRNA-Impfung in der Schwangerschaft auftritt und inwieweit dieser klinisch relevant sein könnte, ist bisher nicht untersucht. Hingegen gibt es Hinweise, dass eine SARS-CoV-2-Infektion in der Spätschwangerschaft (<14 Tage vor Geburt) durchaus einen Effekt auf die zelluläre und Zytokin-Immunantwort des Fötus hat.⁵⁷

2.2.3 Sicherheit

Mit Datenstand 22.08.2021 ergab die systematische Literaturrecherche (Details s. Anhang) sieben Studien zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bei Schwangeren, die die von der STIKO festgelegten Endpunkte untersuchten.^{48,52,58–62} PICO-Fragen und Details zur systematischen Literaturrecherche finden sich im Anhang.

Die erste große Studie zur Sicherheit von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 bei Schwangeren wurde von Shimabukuro et al.⁵⁸ publiziert und basiert auf Surveillance-Daten aus den USA, welche über das *V-safe Surveillance System* und *Pregnancy Registry* sowie das *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* vom 14. Dezember 2020 bis 28. Februar 2021 erhoben wurden. Neben Endpunkten zu lokalen und systemischen Reaktionen (basierend auf Daten von 35.691 Schwangeren) wurden auch Endpunkte zu möglichen schweren UAW bei 827 Schwangeren untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten für die lokalen und systemischen Reaktionen nicht-schwangere Geimpfte bzw. für die UAW Vergleichsinzidenzen von Schwangeren aus den USA. Diese Studie wurde von der Veröffentlichung von Zauche et al.⁶² ergänzt, die unter den mittlerweile 5.086 Schwangeren (Stand 17. Juli 2021) im *V-safe Pregnancy Registry* bei 2.456 Schwangeren das Risiko eines Spontanabortes während der 6.–19. SSW untersuchten. Die Häufigkeit von schweren UAW wurde ebenfalls in einer Kohortenstudie (Blakeway et al.⁵⁹) aus dem Vereinigten Königreich untersucht, in der 133 geimpfte Schwangere mit (nach *propensity score* gematchten) 399 ungeimpften Schwangeren verglichen wurden. Gold-

shtein et al.⁶¹ analysierten das Auftreten von schweren UAW bei 7.530 geimpften und mit diesen gematchten 7.530 ungeimpften schwangeren Frauen. In der Studie von Regan et al.⁴⁸ wurden dagegen die rohen Inzidenzen von schweren UAW zwischen nicht-gematchten 1.862 ungeimpften und 140 geimpften Schwangeren verglichen. Die Studie von Bookstein et al.⁶⁰ berichtete über das mögliche Auftreten von schweren UAW bei 57 geimpften Schwangeren, jedoch ohne Vergleichsgruppe; deren Ergebnisse werden daher im Folgenden nicht weiter beschrieben. Gray et al.⁵² untersuchten nur Endpunkte zu lokalen und systemischen Reaktionen, die Studie verglich dabei Daten von 84 schwangeren und 16 nicht-schwangeren Geimpften nach der 1. und 2. mRNA-Impfstoffdosis. Auch diese Ergebnisse werden aufgrund der kleinen Teilnehmerinnenzahl nicht weiter beschrieben.

2.2.3.1 Studien zu lokalen und systemischen Reaktionen

Von den 35.691 eingeschlossenen Frauen zwischen 16 und 54 Jahren aus dem *V-safe Surveillance System*, die in der Studie von Shimabukuro et al. angaben, schwanger zu sein, war die Mehrheit der Frauen (61,3 %) zwischen 25 und 34 Jahre alt, gefolgt von der Altersgruppe der 35–44-Jährigen (30,9 %); 19.252 (53,9 %) waren mit Comirnaty geimpft, die übrigen Schwangeren mit Spikevax. Zum Zeitpunkt der Impfung waren 30.887 (86,4 %) bereits schwanger, 4.804 (13,5 %) Frauen waren innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen vor der letzten Periode bis 2 Wochen danach geimpft worden.

In der nachfolgenden Tabelle ist die Häufigkeit von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen nach 1. und 2. Dosis mRNA-Impfstoff (Comirnaty und Spikevax-Impfungen zusammengefasst) mit Meldung innerhalb des *V-safe Surveillance Systems* aus der Studie von Shimabukuro et al. dargestellt. Hiernach traten sowohl Lokalreaktionen als auch systemische Reaktionen in beiden Gruppen in vergleichbarem Umfang auf; tendenziell waren sowohl lokale als auch systemische Impfreaktionen bei den Schwangeren seltener als bei den Nicht-schwangeren.

Outcome	1. Dosis (mRNA)		2. Dosis (mRNA)	
	Schwanger (N=16.982) n (%)	Nicht schwanger (n=1.009.602) n (%)	Schwanger (n=12.273) n (%)	Nicht schwanger (n=623.631) n (%)
Lokalreaktion				
Schmerz	257 (1,5)	26.049 (2,6)	732 (6,0)	48.934 (7,8)
Rötung	3 (<0,05)	950 (0,1)	16 (0,1)	2.023 (0,3)
Schwellung	12 (0,1)	1.979 (0,2)	27 (0,2)	4.700 (0,8)
Systemische Reaktionen				
Fieber $\geq 39^\circ$ C	8 (<0,05)	2.226 (0,2)	67 (0,5)	12.045 (1,9)
Schüttelfrost	58 (0,3)	10.737 (1,1)	626 (5,1)	55.412 (8,9)
Antipyretikagebrauch	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Kopfschmerzen	123 (0,7)	17.817 (1,8)	646 (5,3)	62.512 (10,0)
Myalgien	111 (0,7)	19.579 (1,9)	1.149 (9,4)	85.022 (13,6)
Abgeschlagenheit	265 (1,6)	27.461 (2,7)	1.542 (12,6)	91.274 (14,6)

Tab. 4 | Häufigkeit von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen nach 1. und 2. Dosis mit mRNA-Impfstoff (Comirnaty, Spikevax) bei Schwangeren und Nicht-Schwangeren im *V-safe Surveillance System*, USA.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass kein Matching der Teilnehmerinnen nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit, anderer demographischer oder klinischer Faktoren vorgenommen wurde. Darüber hinaus basiert die Klassifizierung als „schwanger“ auf einer Selbstangabe.

Mittels ROBIN-I tool wurde das Verzerrungsrisiko für die in der Studie vorgestellten Daten aus dem *V-safe Surveillance System* aufgrund der fehlenden Adjustierung der Inzidenzen für Störgrößen (Konfounder) mit „critical risk of bias“ bewertet.

Da in der Studie das Auftreten von lokalen und systemischen Reaktionen bei schwangeren Geimpften mit der Häufigkeit bei nicht-schwangeren Geimpften verglichen wird, ist eine Anwendung von GRADE zur Bewertung der Evidenz für eine Schwangeren-Impfung nicht sinnvoll.

Um trotzdem eine formale Bewertung der Sicherheit der Impfung bei Schwangeren vornehmen zu können, wurde analog zur Bewertung der Wirksamkeit entschieden, exemplarisch für einen mRNA-Impfstoff auf die mittels GRADE bewerteten Endpunkte für Lokalreaktionen („Schmerzen“) und systemische Reaktionen („Abgeschlagenheit“) aus der Zulassungsstudie von Comirnaty für die Altersgruppe 16–55 Jahre zurückzugreifen. Aufgrund des Aus-

schlusses von Schwangeren wurde in der **GRADE Bewertung** die Herunterstufung um eine Stufe wegen „Indirectness“ vorgenommen (s. GRADE Evidenzprofil im [Anhang](#)). Daraus ergibt sich die Bewertung der Qualität der vorhandenen Evidenz für diese beiden Endpunkte als „low“.

2.2.3.2 Studien zu schweren unerwünschten Wirkungen (UAW) bzw. schwangerschafts-assoziierten Endpunkten

Tabelle 5 fasst die Häufigkeit bzw. OR von schweren UAW nach mRNA-Impfstoffgabe bei Schwangeren wie in den Publikationen von Shimabukuro,⁵⁸ Blakey⁵⁹ und Goldshtein⁶¹ beschrieben zusammen.

Nachfolgend wird auf die vorliegenden Studien im Detail eingegangen:

Shimabukuro et al.: Von den 35.691 Schwangeren im *V-safe Surveillance System* erklärten sich 3.958 Schwangere bereit, am *V-safe pregnancy registry* teilzunehmen; 94 % (3.719) waren im Gesundheitsbereich tätig, bei 98,8 % lag das Alter zwischen 24 und 44 Jahren. Von den 3.958 Frauen erhielten 92 Frauen (2,3 %) den Impfstoff in der Präkonzeptionsphase, 1.132 (28,6 %) während des 1. Trimenons, 1.714 (43,3 %) während des 2. und 1.019 (25,7 %) während des 3. Trimenons. Zu 827 der 3.958 lagen Daten zum gesamten Schwangerschaftsverlauf vor. Davon

endeten 712 (86,1 %) mit einer Lebendgeburt, 104 (12,4 %) mit einem Abort und eine Schwangerschaft mit einer Totgeburt (0,1 %). Von den 104 spontanen Aborten fanden 96 (92,3 %) vor der 13. SSW statt. Neonatale Todesfälle traten nicht auf. Von den 712 Schwangerschaften mit einer Lebendgeburt (mit insgesamt 724 Kindern) hatten 700 (98,3 %) Schwangere die 1. Impfung im 3. Trimenon erhalten.⁵⁸ Der Häufigkeit der berichteten Endpunkte für schwere UAW wurden in der Studie Vergleichsinzidenzen aus den USA gegenübergestellt (s. Tab. 4). Auch für diesen Teil der Daten ist zu beachten, dass für die Vergleichsinzidenzen kein Matching der Teilnehmerinnen nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder anderer demographischer oder klinischer Faktoren vorgenommen wurde. Darüber hinaus bestand eine vergleichsweise geringe Beteiligungsquote der über das V-safe Surveillance System kontaktierten Schwangeren am V-safe pregnancy registry (ca. 10 %). In der sich daran anschließenden Publikation von **Zauche et al.**,⁶² die sich ausschließlich mit der spontanen Abortrate unter 2.456 (von mittlerweile 5.086) im *V-safe Pregnancy Registry* erfassten und in die Studie eingeschlossenen Schwangeren mit mindestens einer mRNA-Dosis in der

präkonzeptionellen Phase bis zur 19. SSW beschäftigte, waren 89 % im Gesundheitsbereich tätig, 49 % waren zwischen 30 und 34 Jahren, 36 % hatten mindestens einen spontanen Abort in der Vorgesichte und 90 % hatten zwei mRNA-Impfstoffdosen erhalten. Da es auch hier keine Vergleichsgruppe mit ungeimpften Schwangeren gab, wurde das Ergebnis mit der Vergleichsinzidenz aus Industriestaaten verglichen. Die Ergebnisse in der Publikation von Zauche werden von einer weiteren amerikanischen Studie von Kharbanda et al.⁸⁵ mit etwa 105.000 Teilnehmerinnen gestützt: Eine mRNA-Impfung gegen COVID-19 in den 28 Tagen vor der 19. SSW war mit keinem erhöhten Risiko für einen Abort assoziiert (aOR 1,02; 95 % KI 0,96–1,08).

Blakeway: In der Kohortenstudie aus UK wurden 133 geimpfte Schwangere mit über einen propensity score gematchten 399 ungeimpften Schwangeren bezüglich Sicherheitsendpunkten verglichen. Die Frauen wurden zwischen dem 1. März und 4. Juli 2021 entbunden. Fast alle Frauen erhielten die Impfung (78 % Comirnaty, 13 % Spikevax, 9 % Vaxzevria) im 3. Trimenon, so dass die Ergebnisse hauptsächlich auf eine mRNA-Impfung in die-

	Shimabukuro ⁵⁸ bzw. Zauche ⁶²		Blakeway ⁸⁵	Goldshtein ⁸⁵	
	V-safe pregnancy registry	Vergleichsinzidenzen USA	% bzw. OR (95 % KI)	Geimpft (N = 7.530) n (%)	Ungeimpft (N = 7.530) n (%)
Anteil Schwangerer geimpft im 3. Trimenon	98,3 %	–	86 %	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Endpunkt					
Letalität Mutter	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	0	0
Spontaner Abort	12,8 % ^{a)}	10–16 % ^{b)}	Nicht berichtet	128 (1,7)	118 (1,6)
Intrauteriner Fruchttod	1 (0,1 %)	<1 %	Nicht berechenbar	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Thromboembolische Ereignisse	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	0 ^{d)}	0 ^{d)}
Frühgeburt	60/636 (9,4 %)	8–15 %	Nicht berichtet	77/1387 (6,6) ^{e)}	85/1427 (6,0) ^{e)}
Kongenitale Fehlbildungen	16/724 (2,2 %) ^{c)}	3 %	0,81 (0,22–2,96)	Nicht berichtet	Nicht berichtet
(Prä)Eklampsie	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	20 (0,3)	21 (0,3)
SGA (bzw. niedriges Geburtsgewicht)	23/724 (3,2 %)	3,5 %	0,73 (0,40–1,31)	Nicht berichtet	Nicht berichtet

Tab. 5 | Häufigkeit bzw. Odds Ratio (OR) von schweren unerwünschten Reaktionen (UAW) nach mRNA-Impfstoff (Comirnaty, Spikevax) bei Schwangeren (aus Shimabukuro et al., Blakeway et al. und Goldshtein et al.)

a) hier definiert als Abort während 6.–19. Schwangerschaftswoche (SSW), altersstandardisiertes Risiko; b) Vergleichsinzidenz Industrieländer; c) keine der Frauen war im 1. Trimenon oder um die Konzeption geimpft worden, die kongenitalen Fehlbildungen zeigten kein Muster; d) definiert als pulmonale Embolie; e) < vollendete 37. SSW

sem Trimenon bezogen werden müssen. Darüber hinaus lag der Median zwischen Impfung und Entbindung bei einem Monat, so dass der Zeitraum für den möglichen Einfluss der Impfung auf einige Endpunkte wie SGA oder Frühgeburtlichkeit zu kurz sein könnte.

Goldshtein: In der retrospektiven Kohortenstudie von Goldshtein aus Israel wurden 7.530 geimpfte mit 7.530 ungeimpften Frauen bzgl. der Kriterien Alter, Gestationsalter, Wohnort, Bevölkerungsgruppe, Anzahl geborener Kinder und durchgeführter Influenza-Impfung während der Schwangerschaft gematcht. Die Frauen hatten ihre 1. Impfdosis mit Comirnaty zwischen dem 19. Dezember 2020 und 28. Februar 2021 erhalten, das Follow-up erstreckte sich bis zum 11. April 2021.

In der **GRADE Bewertung** wurde die Qualität der vorliegenden Evidenz zu allen Endpunkten für schwere UAW außer „maternale Letalität“ als „*very low*“ eingestuft; die vorliegende Evidenz zum Endpunkt „maternale Letalität“ wurde als „*moderate*“ bewertet (siehe GRADE Evidenzprofil im [Anhang](#)).

2.2.3.3 Teratogenitätsdaten aus tierexperimentellen Studien

Im Rahmen der EPAR public assessment reports für Comirnaty⁶³ und Spikevax⁶⁴ erfolgte durch die EMA eine Bewertung der in präklinischen tierexperimentellen Studien untersuchten Teratogenität. Sowohl für Comirnaty als auch für Spikevax kam die EMA zu folgender gleichlautender Bewertung:

„Animal studies do not show any harmful effects in pregnancy, however data on the use of BioNTech/Moderna vaccines during pregnancy are very limited. Although there are no studies on breast-feeding, no risk for breast-feeding is expected.“

Bowman et al. untersuchten für die „*developmental and reproductive toxicity*“ (DART) Studie für Comirnaty⁶⁵ 44 weibliche Ratten, denen die im Vergleich zu menschlichen Probanden eine mehr als 300-fach höhere mg/kg Dosis des Impfstoffs mittels i. m.-Injektion erhielten. Es zeigten sich keine Effekte bzgl. Paarungsverhalten, Fertilität, ovariale/uterine Parametern, embryo-fetales oder postnatales Überleben sowie Wachstum und körperlicher oder neu-

rofunktionaler Entwicklung der Nachkommen bis zum Ende der Stillzeit.

Die Daten der DART Studie für Spikevax wurden bisher nicht publiziert.

2.2.3.4 Registerdaten aus Deutschland - Embryotox

Am Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ) der Charité Berlin startet in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine prospektive Beobachtungsstudie zur Risikoeinschätzung der Impfung in allen drei Trimenen der Schwangerschaft. Zur Beurteilung möglicher Auswirkungen von Impfungen Schwangerer gegen SARS-CoV-2 für das ungeborene Kind werden Schwangerschaftsverlauf und Befinden des Neugeborenen systematisch erfasst und ausgewertet. Diese vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte prospektive Beobachtungsstudie wird durch das PVZ Embryonaltoxikologie durchgeführt. Der Projektzeitraum der Studie erstreckt sich von 2021–2023 (<https://www.embryotox.de/das-institut/forschung/projekte/>).

Daten aus diesem Register liegen daher noch nicht vor.

2.2.4 Fazit zu Wirksamkeit und Sicherheit von mRNA-Impfstoffen bei Schwangeren

- ▶ Die bisher vorliegenden nicht-randomisierten Studien zeigen, dass die Impfung mit mRNA-Impfstoffen während der Schwangerschaft mit hoher Wirksamkeit Infektionen und schwere COVID-19-Verläufe verhindert.
- ▶ Die Immunantwort auf die Impfung ist vergleichbar mit derjenigen von nicht-schwangeren Frauen. Es findet ein diaplazentarer Antikörpertransfer zum Fetus statt. Ob dieser zu einer klinischen Schutzwirkung beim Neugeborenen führt, ist derzeit unklar.
- ▶ Die bisher vorliegenden Sicherheitsdaten sind limitiert. Sie liefern jedoch keine Hinweise auf das gehäufte Auftreten von UAW nach Impfung in der Schwangerschaft, sowohl was die Mutter als auch den Fetus bzw. das Neugeborene angeht.

3. Stillende

Stillende Frauen waren wie auch Schwangere von den Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe ausgeschlossen, so dass auch für Stillende zum jetzigen Zeitpunkt keine kontrollierten randomisierten Studien zur Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe vorliegen. Die STIKO hatte sich bereits in der 1. Aktualisierung zur Impfung von Schwangeren dahingehend geäußert, dass sie aus Gründen der biologischen Plausibilität die Entstehung eines Risikos für den Säugling durch Impfung der Mutter während der Stillzeit für sehr unwahrscheinlich erachtet.¹⁰

3.1 Methodik

Im Rahmen dieser Empfehlung wurde eine systematische Literaturrecherche zu Studien zum Antikörpertransfer über die Muttermilch nach Impfung in der Stillzeit und zur Sicherheit von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 in der Stillzeit durchgeführt. Da aus physiologischen Überlegungen nicht angenommen werden kann, dass es einen Unterschied in der Wirksamkeit der COVID-19-mRNA-Impfstoffe zwischen nicht-stillenden und stillenden Frauen gibt, wurde auf eine systematische Literaturrecherche zu diesem Punkt verzichtet. Insgesamt wurden mit Stand 17. August 2021 20 Studien identifiziert. Da die systematische Literaturrecherche zur COVID-19-Impfung bei Stillenden keine Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte im engeren Sinne ergab, erfolgte keine Bewertung nach GRADE (Details der Suchstrategie im [Anhang](#)).

3.2 Antikörpertransfer über die Muttermilch nach Impfungen in der Stillzeit

Während nach einer SARS-CoV-2-Infektion höhere Spiegel spezifischer sekretorischer IgA-Antikörper in der Muttermilch zu finden sind, sind nach einer Impfung gegen COVID-19 vermehrt IgG-Antikörper, mit einem höheren Spiegel als nach einer Infektion, in der Muttermilch vorhanden.^{51,52,66–73} Die detektierten Antikörperspiegel in der Muttermilch korrelieren dabei positiv mit den Antikörperspiegeln im Serum der Mutter.^{67,71,74}

Nach Impfungen mit einem mRNA-Impfstoff in der Stillperiode wurden erstmals 5–7 Tage nach der 1. Impfung Antikörper in der Muttermilch nachgewiesen; 1–2 Wochen nach der 2. Impfung wurden die höchsten Antikörperspiegel im Serum und in

der Muttermilch gefunden, die nachfolgend wieder absanken.^{67–70,73–75} Die verschiedenen Impfstoffe gegen COVID-19 induzieren unterschiedlich hohe Antikörperspiegel in der Muttermilch.^{70,76} Im Vergleich zu einem mRNA-Impfstoff wurden nach Gabe eines Vektorimpfstoffs signifikant weniger Spike-spezifische IgG-Antikörper und IgA-Antikörper in der Muttermilch von geimpften Stillenden gefunden. Erste Daten zeigten, dass der Impfstoff Spikevax signifikant höhere IgA-Antikörperspiegel als Comirnaty oder ein Vektor-Impfstoff nach Abschluss der Impfserie induzierte.⁷⁶ In einer weiteren Studie konnte ein Unterschied zwischen den beiden mRNA-Impfstoffen nach der 2. Impfung nicht mehr festgestellt werden.⁷⁰

Noch ist nicht klar, inwieweit die nachgewiesenen Antikörperspiegel eine neutralisierende Kapazität haben und einen Schutz gegen COVID-19 beim Säugling induzieren können.⁶⁷ Die Ergebnisse einer Studie mit 61 eingeschlossenen Frauen aus Israel ließen die AutorInnen schlussfolgern, dass eine neutralisierende Kapazität der detektierten IgG-Antikörper nach einer Impfung mit Comirnaty bestand.⁷¹ In dieser Studie konnten zwar Impfantikörper in der Mundschleimhaut der Säuglinge gefunden werden, es fanden sich jedoch keine solchen Antikörper im Blut der Säuglinge (*dried blood spots*). Weitere Studien sind erforderlich, um die schützende Wirkung von Antikörpern gegen COVID-19 bei Säuglingen von geimpften und/oder infizierten Müttern und die Unterschiede zwischen den Impfstofftypen zu untersuchen.⁷⁰

3.3 Sicherheit von Impfungen während der Stillzeit für das Kind

Es liegen nach wie vor nur wenige Studien mit Daten zur Sicherheit der Impfungen gegen COVID-19 für das gestillte Kind vor. Ferner wurden keine Daten bezüglich der Wirkung der Impfung auf die Milchproduktion gefunden.

Nach Impfung von, allerdings bisher wenigen, stillenden Müttern mit einem mRNA-Impfstoff wurde, wenn überhaupt, nur ein minimaler Transfer von mRNA der Impfstoffe in die Muttermilch, vornehmlich in der ersten Woche nach der 1. und 2. Impfung festgestellt.⁷³ Nach Ansicht der AutorInnen dieser sowie den AutorInnen einer weiteren Studie, die

keine mRNA-Bestandteile nachweisen konnte, würde jede verbleibende mRNA unterhalb der Nachweiskennlinie schnell durch Ribonukleasen in der Muttermilch und im Magen-Darm-Trakt des Säuglings abgebaut werden, was die Impfstoff-Exposition des Säuglings weiter verringert.^{73,77}

Eine US-amerikanische prospektive Kohortenstudie untersuchte 180 stillende Frauen, von denen rund 71 % Comirnaty und 29 % Spikevax erhalten hatten. Die Beobachtungszeit erstreckte sich bis eine Woche nach der 2. Dosis. Nach der 1. Impfstoffdosis berichteten rund 89 % (Comirnaty) bzw. rund 98 % (Spikevax) der Stillenden über eine Impfreaktion, während nach der 2. Dosis dies bei rund 98 % (Comirnaty) bzw. 100 % (Spikevax) der Fall war. Nach der 2. Dosis berichteten die Frauen, die Spikevax erhalten hatten, signifikant häufiger über lokale und systemische Nebenwirkungen als Frauen, die die 2. Dosis mit Comirnaty erhalten hatten (alle $p < 0,05$). Ein kleiner Anteil der Frauen, die die 1. Dosis eines der beiden Impfstoffe erhalten hatten, berichtete über eine Verringerung der Milchmenge. Ein signifikanter Unterschied in der Verringerung der Milchmenge wurde nach der 2. Dosis (8,0 % für Comirnaty gegenüber 23,4 % für Spikevax, $p < 0,05$) beobachtet. In allen Fällen kehrte die Milchproduktion innerhalb von 72 Stunden auf die zuvor beobachtete Menge zurück. Drei Frauen berichteten über eine Veränderung der Farbe der Milch. Bei Kindern wurden nur wenige Ereignisse nach den Impfungen der Mütter beobachtet. Die häufigsten Ereignisse bei Kindern nach der 2. Dosis waren Reizbarkeit (10,3 % bzw. 10,4 % für Comirnaty bzw. Spikevax) und Schlafstörungen (7,8 % bzw. 8,3 % für Comirnaty bzw. Spikevax). Bei Kindern, deren Mütter Spikevax erhalten hatten, trat zudem bei einigen Kindern Schläfrigkeit auf (6,4 %), der Unterschied dieses Symptoms war im Vergleich zu Comirnaty signifikant (6,4 % vs. 0 %, $p = 0,02$).⁷⁸

Eine weitere prospektive Kohortenstudie aus Israel schloss 84 stillende Frauen ein, die mit Comirnaty geimpft worden waren und bis vier Wochen nach der 2. Dosis weiter beobachtet wurden. Während des Studienzeitraums traten weder bei der Mutter noch beim Säugling schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. 47 Frauen (rund 56 %) berichteten nach der 1. Impfstoffdosis und 52 (rund 62 %)

nach der 2. Impfstoffdosis über ein impfbedingtes unerwünschtes Ereignis, wobei lokale Schmerzen die häufigste Beschwerde waren. Vier der Säuglinge entwickelten während des Studienzeitraums nach der mütterlichen Impfung Fieber (an Tag 7, 12, 15 bzw. 20).⁶⁹

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden in Polen 32 stillende Frauen mit Comirnaty geimpft und bis vier Wochen nach der 2. Dosis beobachtet. Rund 78 % der Frauen berichteten über Impfreaktionen, wie Schmerzen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen oder Krankheitsgefühl nach der 1. und rund 88 % nach der 2. Impfung. Schwere unerwünschte Impfreaktionen traten nicht auf. Unerwünschte Ereignisse nach der Impfung wurden bei gestillten Kindern selten beobachtet. Eine Mutter berichtete über eine Verhaltensänderung und verstärkte Weinerlichkeit bei einem Kind nach der 1. Dosis, und eine andere Mutter berichtete über Schlaflosigkeit eines Kindes nach der 2. Dosis. Es gab keinen Hinweis dafür, dass diese Symptome auf den Impfstoff zurückzuführen waren.⁶⁷

3.4 Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von mRNA-Impfstoffen in der Stillzeit

- ▶ Nach einer COVID-19-Impfung sind vermehrt IgG-Antikörper in der Muttermilch zu finden, der Spiegel korreliert dabei positiv mit dem maternalen Antikörperspiegel im Serum; die höchsten Spiegel sind 1–2 Wochen nach der 2. Dosis zu finden.
- ▶ Die schützende Wirkung von Antikörpern gegen COVID-19 ist bei Säuglingen von geimpften Müttern bisher nicht belegt.
- ▶ Es gibt bisher nur wenige Studien zur Sicherheit der Impfung für das gestillte Kind; es wurde kein bzw. wenn, ein nur minimaler Transfer von mRNA des Impfstoffes in die Muttermilch nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass die mRNA dabei sehr schnell von mütterlichen Ribonukleasen in der Muttermilch bzw. kindlichen Ribonukleasen im Magen-Darm-Trakt abgebaut wird.
- ▶ In bisherigen Studien traten keine schweren UAW bei Stillenden oder deren Kindern nach der Impfung auf.

4. Akzeptanz bei Schwangeren

Eine Impfstrategie kann nur erfolgreich sein, wenn sie allgemein akzeptiert ist und implementiert werden kann. In einer Sondersituation wie der COVID-19-Pandemie kommt hinzu, dass eine Impfung u. a. mit dem Wunsch nach Rückkehr zur Normalität verbunden ist. Die COVID-19-Impfempfehlung ist daher für viele Menschen von hoher unmittelbarer Relevanz. Schwangere spielen hier eine besondere Rolle: Einerseits besteht für Schwangere ein erhöhtes Risiko schwer zu erkranken und damit möglicherweise ein stärkeres Bewusstsein und der Wille, sich zu schützen. Gleichzeitig sind bei Schwangeren Sicherheitsbedenken rund um die Impfung prominent,⁷⁹ weil das ungeborene Kind besonders schutzbedürftig ist.

Soweit bekannt ist, gibt es für COVID-19 keine aktuellen Daten zur Impfbereitschaft und zum Impfverhalten von Schwangeren in Deutschland. Unveröffentlichte Daten aus einer Online-Befragungsstudie des RKI geben einen ersten Einblick (persönliche Kommunikation Julia Neufeind; noch unveröffentlichte Daten der LEIA-Studie: Längsschnittstudie zur Evaluation der Impfabzeptanz unter COVID-19 und dem Masernschutzgesetz: RKI; 2021).

Befragt wurden 3.015 Eltern von Kindern im Alter von 0–18 Jahren (Zeitpunkt der Datenerhebung: 15.06.2021–01.07.2021), darunter waren auch 130 Schwangere. Ein Drittel der Schwangeren war bereits geimpft (36 %, n=47). Von diesen hatten 77 % (n=36) ihre Impfung vor der Schwangerschaft erhalten, 19 % (n=9) bevor und 4 % (n=2) nachdem sie von ihrer Schwangerschaft wussten. Fast die Hälfte der ungeimpften Schwangeren sind generell impfbereit: 47 % gaben an, sich (eher) impfen lassen zu wollen. Diese Impfbereitschaft bezieht sich jedoch nicht auf die Impfung speziell während der Schwangerschaft. Für diesen Zeitraum ist die Impfbereitschaft der ungeimpften Schwangeren deutlich geringer: nur 11 % (n=9) wollten sich (eher) impfen lassen, 64 % (n=53) gaben an, sie wollten sich auf keinen Fall in der Schwangerschaft impfen lassen. Knapp die Hälfte der befragten Schwangeren schätzte COVID-19 als (eher) riskant für sich selbst ein (45 %; 23 % unentschieden, 32 % als (eher) nicht riskant).

In der gleichen Studie gaben Frauen im gebärfähigen Alter (18–45 Jahre, n=2.081) an, sich eher impfen lassen zu wollen, je höher ihr Vertrauen in die Sicherheit der Impfung, je höher ihre Risikowahrnehmung für COVID-19 und je größer ihr Verantwortungsgedühl für die Gemeinschaft ist. Frauen aus westlichen Bundesländern und Frauen mit hohem Bildungsstand waren eher bereit, sich impfen zu lassen.

Aus der COVIMO-Studie ist bekannt, dass die Impfinanspruchnahme bei Personen mit Migrationshintergrund geringer ist als bei Personen ohne Migrationshintergrund.⁸⁰ Ob dies auch auf Schwangere zutrifft, ist nicht bekannt.

International wurden einige Studien zur Impfbereitschaft^{79,81,82} und zum Impfverhalten⁸³ bei Schwangeren durchgeführt. Diese sind jedoch nur begrenzt geeignet, um die Impfbereitschaft für Schwangere in Deutschland abzuschätzen, da sie zumeist vor Einführung der COVID-19-Impfungen durchgeführt wurden und die Impfstoffverfügbarkeit und die jeweilige Impfeempfehlung für Schwangere je nach Land und Zeitpunkt der Datenerhebung variiert. Hinzu kommt, dass sich das Wissen und die Einstellungen zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe im Laufe der Zeit verändert haben, weshalb für eine valide Einschätzung der Impfbereitschaft möglichst aktuelle Daten herangezogen werden sollten.

Es liegen keine aktuellen Daten zur Impfbereitschaft bei stillenden Frauen in Deutschland vor. Eine multizentrische Studie in mehreren europäischen Ländern vor Einführung der COVID-19-Impfung, in der Schwangere und Stillende befragt wurden, findet große Unterschiede in der Impfbereitschaft zwischen den Ländern (39 % bis 79 %). Diese liegt zudem in allen Ländern bei Stillenden höher als bei Schwangeren.⁸⁴

5. Fazit

- ▶ SARS-CoV-2-Infektionen bei Schwangeren führen zu einer relevanten Krankheitslast in Deutschland.
- ▶ Die Schwangerschaft an sich ist ein relevanter Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe.

Ein weiterer Faktor ist das Vorliegen von Vorerkrankungen (z. B. Adipositas).

- ▶ Die Impfung erzeugt in gleichem Maße bei Schwangeren wie bei Nicht-Schwangeren eine sehr gute Schutzwirkung vor Infektion und schweren Verläufen (Hospitalisierung); allerdings liegen derzeit noch keine Studien zum Schutz bei Infektion mit der Delta-Variante vor. Ob auch ein klinischer Schutz für das Neugeborene durch diaplazentare Transmission von mütterlichen Antikörpern entsteht, ist derzeit nicht klar belegbar.
- ▶ Die bis dato vorliegenden Daten zur Sicherheit zeigen kein gehäuftes Auftreten von schweren UAW während der Schwangerschaft, insbesondere nicht von Aborten bis zur 19. SSW, Frühgeburtlichkeit, Totgeburten oder Malformationen.
- ▶ Die bisher vorliegenden Daten zeigen keine Hinweise auf ein Risiko für schwere UAW durch eine COVID-19-Impfung während der Stillzeit für Mutter und Kind.
- ▶ In der bisher einzigen und kleinen Studie zur Akzeptanz der COVID-19-Impfung unter Schwangeren in Deutschland gab die Mehrheit der Frauen an, sich auf keinen Fall während der Schwangerschaft impfen lassen zu wollen. In einer Studie in sechs europäischen Ländern war die Impfbereitschaft unter Stillenden in jedem Land jeweils höher als unter den befragten Schwangeren.
- ▶ Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere mit aktuellem oder perspektivischem Kinderwunsch wird eindringlich empfohlen, die Impfung gegen COVID-19 vor Eintritt einer Schwangerschaft entsprechend der Impfempfehlung für alle Personen ab 12 Jahre vornehmen zu lassen. Damit besteht der bestmögliche Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion für die Schwangere und ihr Kind bereits ab dem 1. Trimenon.
- ▶ Weitere Studien zur Sicherheit der COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft sind in Planung bzw. begonnen. Darüber hinaus bewertet das PEI kontinuierlich die vorliegenden Daten zur Sicherheit.
- ▶ Die STIKO wird auch in Zukunft weiter fortlaufend die Nutzen-Risiko-Bilanz einer COVID-19-Impfung für Schwangere und Stillende bewerten und ggf. ihre Empfehlung entsprechend anpassen.

Literatur

- 1 Chen M, Zeng J, Liu X, Sun G, Gao Y, Liao J, et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:124-8.
- 2 Röbl-Matthieu M, Kunstein A, Liese J, Mertens T, Wojcinski M. Impfungen in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt.* 2021;118(15):262-8.
- 3 Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology.* 2021:e2208.
- 4 Joma M, Fovet CM, Seddiki N, Gressens P, Laforge M. COVID-19 and Pregnancy: Vertical Transmission and Inflammation Impact on Newborns. *Vaccines.* 2021;9(4).
- 5 Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):764-8.
- 6 Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United

- States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75.
- 7 Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):273-82.
 - 8 Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(13):1618-26.
 - 9 Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA pediatrics.* 2021;175(8):817-26.
 - 10 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, Harder T, Heiningen U, Kling K, et al. Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull.* 2021;2:3-71.
 - 11 Neef V, Buxmann H, Rabenau HF, Zacharowski K, Raimann FJ. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(1):11-20. doi:10.1016/j.pedneo.2020.10.001.
 - 12 Vygen-Bonnet S, Koch J, Berner R, Bogdan C, Harder T, Heiningen U, et al. Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull.* 2021;19:24-36.
 - 13 Pecks U, Kuschel B, Mense L, Oppelt P, Rüdiger M. Schwangerschaften und SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland – das CRONOS-Register. *Deutsches Arzteblatt international.* 2020;117(49):841-2.
 - 14 Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2020;370:m3320.
 - 15 Cunarro-Lopez Y, Pintado-Recarte P, Cueto-Hernandez I, Hernandez-Martin C, Paya-Martinez MP, Munoz-Chapuli MDM, et al. The Profile of the Obstetric Patients with SARS-CoV-2 Infection According to Country of Origin of the Publication: A Systematic Review of the Literature. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(2).
 - 16 Dubey P, Thakur B, Reddy S, Martinez CA, Nurunnabi M, Manuel SL, et al. Current trends and geographical differences in therapeutic profile and outcomes of COVID-19 among pregnant women – a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth.* 2021;21(1):247.
 - 17 Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2021;193(16):E540-E8.
 - 18 Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *medRxiv2021.*
 - 19 Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00565-2.
 - 20 Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, Garcia-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00561-5.
 - 21 Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80.
 - 22 Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health.* 2021;9(6):e759-e72.
 - 23 Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):391 e1- e7.
 - 24 la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort

- study. *Human reproduction* (Oxford, England). 2021;36(1):40-7.
- 25 Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(4):573-81.
- 26 Martinez-Portilla RJ, Smith ER, He S, Torres-Torres J, Espino YSS, Solis-Paredes JM, et al. Young pregnant women are also at an increased risk of mortality and severe illness due to coronavirus disease 2019: analysis of the Mexican National Surveillance Program. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):404-7.
- 27 La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;154(2):212-9.
- 28 Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino YSS, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(2):224-31.
- 29 Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):305.
- 30 DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):510 e1- e12.
- 31 Crossette-Thambiah C, Nicholson P, Rajakaruna I, Langridge A, Sayar Z, Perelta MR, et al. The clinical course of COVID-19 in pregnant versus non-pregnant women requiring hospitalisation: results from the multicentre UK CA-COVID-19 study. *British journal of haematology*. 2021.
- 32 Molteni E, Astley CM, Ma W, Sudre CH, Magee LA, Murray B, et al. Symptoms and syndromes associated with SARS-CoV-2 infection and severity in pregnant women from two community cohorts. *Scientific reports*. 2021;11(1):6928.
- 33 Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*. 2020;11(1):3572.
- 34 Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020;59:102951.
- 35 Zaigham M, Holmberg A, Karlberg ML, Lindsjo OK, Jokubkiene L, Sandblom J, et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021;128(8):1388-94.
- 36 Stonoga ETS, de Almeida Lanzoni L, Rebutini PZ, Permegiani de Oliveira AL, Chiste JA, Fugaca CA, et al. Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(2):638-41.
- 37 Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, Patel V, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Human reproduction* (Oxford, England). 2021;36(4):899-906.
- 38 Sherer ML, Lei J, Creisher PS, Jang M, Reddy R, Voegtline K, et al. Pregnancy alters interleukin-1 beta expression and antiviral antibody responses during severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;S0002-9378(21):00208-8.
- 39 Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med (N Y)*. 2021;2(5):591-610 e10.
- 40 Bahadur G, Bhat M, Acharya S, Janga D, Cambell B, Huirne J, et al. Retrospective observational RT-PCR analyses on 688 babies born to 843 SARS-CoV-2 positive mothers, placental analyses and diagnostic

- analyses limitations suggest vertical transmission is possible. *Facts, views & vision in ObGyn.* 2021;13(1):53-66.
- 41 Tolu LB, Ezech A, Feyissa GT. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review. *PloS one.* 2021;16(4):e0250196.
- 42 Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(11):1324-36.
- 43 Atyeo C, Pullen KM, Bordt EA, Fischinger S, Burke J, Michell A, et al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell.* 2021;184(3):628-42 e10.
- 44 Pineles BL, Goodman KE, Pineles L, O'Hara LM, Nadimpalli G, Magder LS, et al. In-Hospital Mortality in a Cohort of Hospitalized Pregnant and Non-pregnant Patients With COVID-19. *Annals of internal medicine.* 2021;174(8):1186-8.
- 45 Norman M, Naver L, Soderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *Jama.* 2021;325(20):2076-86.
- 46 Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature Medicine.* 2021.
- 47 Butt A, Abou-Samra A-B, Chemaitelly H, Khal AA, Coyle P, Saleh H, et al. Effectiveness of the SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Pregnant Women. *ResearchSquare*2021.
- 48 Regan NT, Myra W, Amy W, Ramila M, Abinash V, Melanie S. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *medrxiv*2021.
- 49 Atyeo C, Deriso E, Davis C, Bordt E, De Guzman R, Shook L, et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and non-pregnant women. *bioRxiv*2021.
- 50 Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *The Journal of clinical investigation.* 2021;131(13).
- 51 Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *Jama.* 2021;325(23):2370-80.
- 52 Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00187-3.
- 53 Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(2):192-4.
- 54 Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, Yee J, Singh S, Eng D, et al. Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):278-80.
- 55 Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, Zigron R, Wolf DG, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2021.
- 56 Albrecht M AP. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol.* 2020;11:555.
- 57 Gee S, Chandiramani M, Seow J, Modestini C, Das A, Doores KJ, et al. The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. *bioRxiv.* 2021.
- 58 Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine.* 2021;384(24):2273-82.
- 59 Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 Vaccination During Pregnancy: Coverage and Safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00873-5.
- 60 Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the Internatio-*

- nal Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021;58(3):450-6.
- 61 Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *Jama*. 2021;326(8):728-35.
- 62 Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 2021 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMc2113891.
- 63 EMA. Comirnaty EPAR public assessment report 2021 [updated 19 Febr 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 64 EMA. COVID-19 Vaccine Moderna EPAR public assessment report 2021 [updated 11 March 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 65 Bowman CJ, Bouressam M, Campion SN, Cappon GD, Catlin NR, Cutler MW, et al. Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2021;103:28-35.
- 66 Fox A, Norris C, Amanat F, Zolla-Pazner S, Powell R. The vaccine-elicited immunoglobulin profile in milk after COVID-19 mRNA-based vaccination is IgG-dominant and lacks secretory antibodies. medRxiv2021.
- 67 Jakuszko K, Koscielska-Kasprzak K, Zabinska M, Bartoszek D, Poznanski P, Rukasz D, et al. Immune Response to Vaccination against COVID-19 in Breastfeeding Health Workers. *Vaccines*. 2021;9(6).
- 68 Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association*. 2021;37(3):492-8.
- 69 Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *Jama*. 2021;325(19):2013-4.
- 70 Selma-Royo M, Bäuerl C, Mena-Tudela D, Aguilar-Camprubí L, Pérez-Cano F, Parra-Llorca A, et al. Anti-Sars-Cov-2 IgA And IgG In Human Milk After Vaccination Is Dependent On Vaccine Type And Previous Sars-Cov-2 Exposure: A Longitudinal Study. medRxiv2021.
- 71 Schwartz A, Nir O, Toussia-Cohen S, Leibovich L, Strauss T, Asraf K, et al. Presence of SARS-CoV-2 antibodies in lactating women and their infants following BNT162b2 messenger RNA vaccine. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;S0002-9378(21):00831-0.
- 72 Kelly JC, Carter EB, Raghuraman N, Nolan LS, Gong Q, Lewis AN, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BNT162b2 vaccination. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):101-3.
- 73 Low JM, Gu Y, Ng MSF, Amin Z, Lee LY, Ng YPM, et al. Codominant IgG and IgA expression with minimal vaccine mRNA in milk of BNT162b2 vaccinees. *NPJ vaccines*. 2021;6(1):105.
- 74 Esteve-Palau E, Gonzalez-Cuevas A, Guerrero ME, Garcia-Terol C, Alvarez MC, Casadevall D, et al. Quantification of Specific Antibodies Against SARS-CoV-2 in Breast Milk of Lactating Women Vaccinated With an mRNA Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120575.
- 75 Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, de Groot CJM, Pajkrt D, Korosi A, et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association*. 2021;37(3):477-84.
- 76 Fox A, DeCarlo C, Yang X, Norris C, Powell RL. Comparative profiles of SARS-CoV-2 Spike-specific milk antibodies elicited by COVID-19 vaccines currently authorized in the USA. medrxiv. 2021.
- 77 Golan Y, Prah M, Cassidy A, Lin CY, Ahituv N, Flaherman VJ, et al. Evaluation of Messenger RNA From COVID-19 BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in Human Milk. *JAMA pediatrics*. 2021;e211929.
- 78 Bertrand K, Honerkamp-Smith G, Chambers CD. Maternal and child outcomes reported by breastfeeding women following mRNA COVID-19 vaccination. medRxiv. 2021.
- 79 Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, Escudero D, Hernandez-Diaz S, Wyszynski DF, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(2):197-211.

- 80 Schmid-Küpke N, Neufeind J, Siedler A, Wichmann O. COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html.
- 81 Geoghegan S, Stephens LC, Feemster KA, Drew RJ, Eogan M, Butler KM. "This choice does not just affect me." Attitudes of pregnant women toward COVID-19 vaccines: a mixed-methods study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;1-6.
- 82 Skirrow H, Barnett S, Bell S, Riaposova L, Mounier-Jack S, Kampmann B, et al. Women's views on accepting COVID-19 vaccination during and after pregnancy, and for their babies: A multi-methods study in the UK. medRxiv 2021.
- 83 Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, Crane B, Naleway A, Weintraub E, et al. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy – Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–May 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(24):895-9.
- 84 Ceulemans M, Foulon V, Panchaud A, Winterfeld U, Pomar L, Lambelet V, et al. Vaccine Willingness and Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Perinatal Experiences and Practices—A Multinational, Cross-Sectional Study Covering the First Wave of the Pandemic. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(7).
- 85 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2021

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Anja Takla | ^{a)} Dr. Dorothea Matysiak-Klose |
^{b)} Prof. Christian Bogdan | ^{a)} Dr. Thomas Harder |
^{b)} Dr. Thomas Ledig | ^{a)} Julia Neufeind | ^{c)} Prof. Ulrich Pecks | ^{d)} Prof. Ekkehard Schleiβner | ^{b)} Prof. Marianne van der Sande | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

^{d)} Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Takla A, Matysiak-Klose D, Bogdan C, Harder T, Ledig T, Neufeind J, Pecks U, Schleiβner E, van der Sande M, Röbl-Mathieu M: Empfehlung und Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden

Epid Bull 2021;38:10-36 | DOI 10.25646/9030

(Dieser Artikel ist online vorab am 17. September 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.