

Coronavirus-Pandemie

# COVID-19 in der Schwangerschaft erhöht Risiko für Mutter und Kind

**Fragestellung:** Welche Korrelationen bestehen zwischen dem mütterlichen und neonatalen Outcome von Schwangeren mit COVID-19 verglichen mit Schwangeren ohne diese Diagnose?

**Hintergrund:** Obwohl die COVID-19-Pandemie weltweit seit mehr als einem Jahr anhält, liegen bisher erst wenige verlässliche Daten aus großen Studien über das Risiko für Schwangere durch eine COVID-19-Infektion vor [1, 2, 3]. Insbesondere durch die bekannten schwerwiegenden Effekte anderer Coronavirus-Infektionen (z.B. SARS, MERS) in der Schwangerschaft bleibt die Frage relevant [4]. Detaillierte Informationen werden aber einerseits benötigt, um Schwangere adäquat beraten und andererseits um spezielle mit der Schwangerschaft assoziierte Risiken vorausschauend erkennen zu können.



SARS-CoV-2 wurde bisher nicht aus Muttermilch isoliert und Stillen korrelierte nicht mit der Rate positiv getesteter Neugeborener.

© Dron / stock.adobe.com

## Originalie

Villar J, Ariff S, Gunier RB et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTER-COVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr 2021 Apr 22:e211050. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

## Patientinnen und Methoden:

Das INTERGROWTH-21st-Konsortium (University of Oxford, UK) initiierte von März bis Oktober 2020 eine prospektive, longitudinale, multinationale Beobachtungsstudie (INTERCOVID), die 2.130 Schwangere älter als 18 Jahre aus 43 Kliniken in 18 Ländern einbezogen hat. Nach jeder Schwangeren mit der Diagnose „CO-

VID-19“ wurden unmittelbar folgend zwei nicht infizierte Schwangere ähnlichen Schwangerschaftsalters ( $\pm 2$  Wochen) und Standard-Schwangerenvorsorge in die Studie aufgenommen, um einen möglichen Bias zu verkleinern. Die Frauen und ihre Neugeborenen wurden bis zur Entlassung nachverfolgt. Die

Diagnose „COVID-19“ beruhte auf einer Labordiagnose mittels PCR-Test und/oder für COVID-19 typischen radiologischen Lungenbefunden oder zwei oder mehr definierten Krankheits-symptomen.

**Primäres Outcome der Studie bildeten 3 Indices:** 1. „Mütterlicher Morbiditäts- und Mortalitäts-Index“ (MMMI) (u.a. Präeklampsie, Frühgeburt, Intensivstation, Tod), 2. „Schwerer Neonataler Morbiditäts-Index“ (SNMI) (u.a. bronchopulmonale Dysplasie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie) und 3. „Schwerer Perinataler Morbiditäts- und Mortalitäts-Index“ (SPMMI) (fetaler Tod, mind. 1 Item aus SNMI, >7 Tage Neo-Intensivstation, neonataler Tod vor Entlassung). Sekundäres Outcome war jede der o.g. individuellen Komponenten der Indices als separate Kondition. Die statistischen Auswertungsmodelle wurden auf Störgrößen wie Herkunftsland und Alter adjustiert.

## T1 Korrelationen für mütterliches und perinatales Outcome von Frauen mit und ohne COVID-19 nach Symptomstatus [Nach Originalie]

Symptom	n (%)	RR (95%-KI)				
		MMMI	SNMI	SPMMI	Frühgeburt	Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP
kein COVID-19	1.424 (66,9)	1 (Referenz)	1 (Referenz)	1 (Referenz)	1 (Referenz)	1 (Referenz)
COVID-19						
... asymptomatisch	288 (13,5)	1,24 (1,00-1,54)	1,42 (0,65-3,08)	1,08 (0,69-1,69)	0,99 (0,72-1,36)	1,63 (1,01-2,63)
... symptomatisch	418 (19,6)	1,76 (1,49-2,08)	3,45 (2,14-5,56)	3,09 (2,36-4,04)	2,10 (1,67-2,62)	2,00 (1,34-2,99)
Symptomatisch						
... Diarrhoe/Erbrechen	48 (2,3)	1,36 (0,85-2,19)	4,66 (1,93-11,30)	2,79 (1,57-4,95)	2,76 (1,77-4,30)	0,48 (0,07-3,81)
... Fieber	199 (9,3)	1,89 (1,54-2,32)	4,34 (2,53-7,43)	3,81 (2,81-5,17)	2,39 (1,82-3,13)	1,82 (1,08-3,06)
... Fieber + Atemnot	45 (2,1)	2,56 (1,92-3,40)	4,97 (2,11-11,69)	5,09 (3,30-7,86)	3,40 (2,38-4,86)	2,22 (1,06-4,64)

MMMI = Mütterlicher Morbiditäts- und Mortalitäts-Index

SNMI = Schwerer Neonataler Morbiditäts-Index

SPMMI = Schwerer Perinataler Morbiditäts- und Mortalitäts-Index

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden n=706 Frauen mit einer COVID-19-Diagnose einbezogen, davon n=656 (92,9 %) mit laborchemischem (PCR) oder radiologischem Befund und n=50 (7,1 %) mit mehr als 2 Symptomen ohne Laborbestätigung sowie n=1.424 Frauen ohne COVID-19. Die demografischen Charakteristika beider Gruppen waren ähnlich, das mittlere Alter ( $\pm$ SD) betrug 30,2  $\pm$ 6,1 Jahre. 48,6 % (n=323) aus der COVID-19-Gruppe waren in der Frühschwangerschaft übergewichtig verglichen mit 40,2 % (n=554) in der Gruppe ohne COVID-19.

Frauen mit COVID-19-Diagnose hatten ein signifikant höheres Risiko für Präeklampsie/Eklampsie (RR=1,76; 95%-KI 1,27-2,43), Aufnahme auf eine Intensivstation (RR=5,04; 95%-KI 3,13-8,10) und Frühgeburt (RR=1,59; 95%-KI 1,30-1,94).

Außerdem war das Risiko für einen SNMI und SPMMMI unter den Neugeborenen in der Gruppe von Frauen mit COVID-19 mehr als 2-fach höher (RR=2,66; 95%-KI 1,69-4,18 und RR=2,14; 95%-KI 1,66-2,75) als in der Gruppe von Frauen ohne COVID-19.

11 Frauen (1,6 %) mit COVID-19 starben (mütterliche Mortalitätsratio 159/10.000 Geburten). Davon hatten 4 eine schwere Präeklampsie, von denen 3 mechanisch beatmet werden mussten. Bei 5 Frauen kam es zum Kreislauf-/Atemversagen, davon

starben 2 während der Sectio. Die restlichen 2 entwickelten Fieber, Husten und Atemnot und starben innerhalb von 7 Tagen post partum trotz Intensivtherapie. In der Gruppe ohne COVID-19 starb eine Frau durch ein Leberkarzinom. Dadurch hatten Frauen mit COVID-19 ein 22-fach höheres Risiko zu sterben (RR=22,3; 95%-KI 2,88-172) als Frauen ohne COVID-19.

Fieber und Atemnot war mit signifikant erhöhtem Risiko schwerer mütterlicher (MMMI) und neonataler (SNMI) Komplikationen assoziiert (►Tab. 1). Asymptomatische Frauen mit COVID-19 wiesen ein signifikant höheres Risiko nur für mütterliche Morbidität (MMMI) und Präeklampsie auf (►Tab. 1).

Eine Sectio (RR=2,15; 95%-KI 1,18-3,91) aber nicht Stillen (RR=1,10; 95%-KI 0,66-1,85) korrelierte mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen positiven Tests des Neugeborenen.

**Schlussfolgerungen:** COVID-19 in der Schwangerschaft ist mit einem konsistenten und substanziellen Anstieg schwerer mütterlicher Morbidität und Mortalität und neonataler Komplikationen assoziiert. Diese Ergebnisse sollten sowohl Schwangere als auch medizinisches Personal alarmieren, sämtliche Präventionsmaßnahmen strikt umzusetzen.

– Kommentar von Dr. med. Jens H. Stupin

## Symptomatische Infektion und Sectio besonders ungünstig

In der vorliegenden Studie wird erstmals das Outcome von Frauen mit COVID-19 in der Schwangerschaft mit dem von Frauen ohne COVID-19 in denselben Populationen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit COVID-19 ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Schwangerschaftskomplikationen aufweisen. Besonders gravierend ist in diesem Zusammenhang die 22-fach erhöhte Mortalität zu werten, die sich vor allem in Kliniken weniger entwickelter Länder konzentrierte. Wenn allerdings Frauen mit COVID-19 symptomlos waren, hatten sie ein ähnliches Outcome wie Frauen ohne Infektion, mit Ausnahme des Auftretens einer Präeklampsie.

Die Daten unterstützen Beobachtungen einer Korrelation zwischen COVID-19 und höheren Raten an Präeklampsie, insbesondere bei Frauen mit weiteren Komorbiditäten (Übergewicht, Diabetes, Hypertonie). Allerdings ist bisher unklar, ob sich COVID-19 in der Schwangerschaft als präeklampsieähnliches Syndrom manifestiert oder sich die Infektion mit SARS-CoV-2 selbst in einem erhöhten Präeklampsierisiko niederschlägt, in Plazenten infizierter Frauen wurden zumindest präeklampsieähnliche Gefäßveränderungen gefunden.

Am höchsten waren die mütterlichen und neonatalen Komplikationsraten in den Tagen, an denen die Frauen Symptome (Fieber, Atemnot) zeigten. Auf dieses Teilkollektiv sollte sich auch künftig die stärkste Aufmerksamkeit richten.

12,1 % der Neugeborenen von positiv getesteten Frauen wiesen ebenfalls ein positives Testergebnis auf. Die Autoren vermuten, dass möglicherweise eine „Kontamination“ während der Sectio für die Übertragung auf das Neugeborene ursächlich war, da in dieser Subgruppe 72,2 % der Kinder positiv getestet wurden. Überraschenderweise wurde SARS-CoV-2 bisher nicht aus Muttermilch isoliert und Stillen korrelierte

nicht mit einer Erhöhung der Rate der positiv getesteten Neugeborenen.

Trotz einiger Limitationen wie eines möglichen „Selektionsbias“ der Frauen ohne COVID-19 und eines „Reporting Bias“ von mütterlicher und neonataler Morbidität, infolge der erhöhten Aufmerksamkeit bzw. sorgfältigeren Evaluierung von infizierten Frauen und ihren Neugeborenen, gehen die Autoren davon aus, dass die Studienergebnisse ein real erhöhtes Risiko reflektieren.

Künftige Studien sollten das Augenmerk auch auf ein weiteres Follow-up dieser Patientinnen und deren Nachkommen richten, um langfristige Effekte wie Long-COVID zu untersuchen.

### Literatur:

1. Yap M, Debenham L, Kew T et al. BMJ Open 2020;10:e041868
2. Knight M, Bunch K, Vousden N et al. BMJ 2020;369:m2107
3. Liao J, He X, Gong Q et al. Int J Gynecol Obstet 2020;150:53-7.
4. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. J Microbiol Immunol Infect 2019;52:501-3.



Dr. med. Jens H. Stupin

Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Klinik für Gynäkologie  
Charité - Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
jens.stupin@charite.de