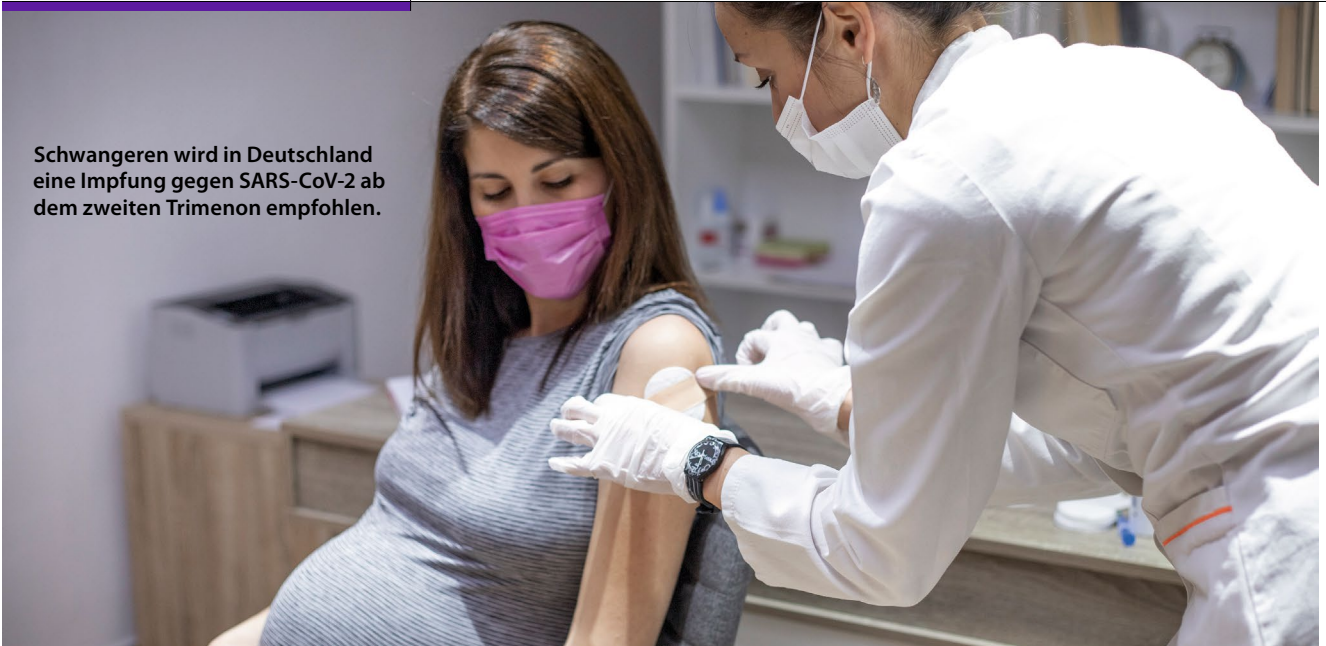


Schwangeren wird in Deutschland eine Impfung gegen SARS-CoV-2 ab dem zweiten Trimenon empfohlen.

© mmpile / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodellen)



COVID-19-Impfung in Schwangerschaft, Stillzeit und bei Kinderwunsch

Evidente Informationen teilen – beratend aufklären – Familien schützen

Carsten Hagenbeck, Ekkehard Schleußner, Tanja Fehm, Dunja Baston-Büst, Ulrich Pecks, Janine Zöllkau

Zum Schutz von Mutter und Kind wird eine Impfung gegen COVID-19 in der Schwangerschaft empfohlen. Dies gilt auch für Stillende und Frauen mit aktuellem Kinderwunsch. Eine gute, unterstützende und fundierte Beratung ist erforderlich. Dieser Beitrag gibt einen Überblick zu aktuellen Entwicklungen, Sicherheitsdaten, Nebenwirkungen und Wirksamkeit.

Mit dem Beschluss der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (RKI) zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung wurde erneut die Wichtigkeit der Impfung in der Schwangerschaft und der Stillzeit unterstrichen. Jedoch erfolgte auch die altersunabhängige Beschränkung zu einer ausschließlichen Verwendung des mRNA-Impfstoffs Comirnaty/BioNTech in der Schwangerschaft. Die aktuellen Empfehlungen in unterschiedlichen Behandlungssituationen erläutern wir im Folgenden.

Ziel und Empfehlung

Ziel der Impfung von Schwangeren und stillenden Frauen ist es, mütterliche und fetale/neonatale Schwangerschaftskomplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion wie Präeklampsie, Früh- und Totgeburten zu verhindern sowie schwere COVID-19-Verläufe und Todesfälle zu vermeiden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und internationale Fachgesellschaften empfehlen daher die allgemeine oder sogar priorisierte (unter anderem USA, UK etc.) COVID-19-Impfung von Schwangeren [1, 2, 3, 4].

Aktuelle Entwicklung und Empfehlung (Stand Januar 2022)

Eine grundlegende Änderung brachte die STIKO mit Ihrer 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, die am 2. Dezember mit dem Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht wurde: Ab sofort sollen Schwangere nur noch mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (BNT-162b2) von BioNTech geimpft werden, nicht mit Spikevax (mRNA-1273) von Moderna. Bei Stillenden gilt die Altersregel wie bei allen Erwachsenen – hier ist der Einsatz sowohl von Comirnaty/BioNTech möglich, bei über 30-Jährigen kann auch Spikevax/Moderna verabreicht werden. Bei unter 30-Jährigen soll nur Comirnaty/BioNTech eingesetzt werden, da in dieser Altersgruppe das Risiko des Auftretens einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit Spikevax/Moderna höher ist als nach Comirnaty/BioNTech [5]. Dies gilt sowohl für die Grundimmunisierung als auch für die Auffrischungsimpfung.

Somit empfiehlt die STIKO noch ungeimpften Schwangeren die Impfung mit zwei Dosen des mRNA-Impfstoffs Comirnaty/BioNTech ab dem zweiten Trimenon. Wenn die Schwangerschaft nach bereits erfolgter Erstimpfung festgestellt wurde, sollte die Zweitimpfung erst ab dem zweiten Trimenon durchgeführt werden.

Aktuelle Daten deuten auf einen möglicherweise verringerten Impfschutz gegenüber der Omikron-Variante nach abgeschlossener Grundimmunisierung hin. Es gibt Hinweise, dass der Impfschutz nach bereits drei bis vier Monaten abnimmt. Nach Verabreichung einer Auffrischungsimpfung steigt jedoch die Schutzwirkung gegenüber einer symptomatischen Infektion mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 wieder deutlich an. Es ist derzeit davon auszugehen, dass durch eine Auffrischungsimpfung auch der Schutz vor schweren COVID-19-Verläufen nach Infektion mit der Omikron-Variante wieder zunimmt. Durch eine Verkürzung des Impfabstands auf drei Monate soll der Schutz vor schweren Erkrankungen durch Infektionen mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 verbessert werden.

Dementsprechend soll bereits zweimal geimpften Schwangeren ab dem zweiten Trimenon eine Auffrischungsimpfung (Boosterung) mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty/BioNTech empfohlen werden, wenn die letzte Impfung mehr als drei Monate zurückliegt [5].

Eine „akzidentelle“ COVID-19-Impfung im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Vielmehr besteht in Deutschland eine Ausnahmesituation mit der Empfehlung, erst ab dem zweiten Trimenon zu impfen – sowohl RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) als auch ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) und SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) empfehlen die Impfung zu jeder Zeit in der Schwangerschaft, auch im ersten Trimenon.

Allen ungeimpften Frauen im gebärfähigen Alter sowie ausdrücklich bei Kinderwunsch empfiehlt die STIKO dringend die Impfung gegen COVID-19, sodass ein optimaler Schutz bereits vor dem Eintritt einer Schwangerschaft besteht [6].

Sicherheitsdaten und Zulassung

Die bisher vorliegenden Sicherheitsdaten zur COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft stammen aus Register- und Kohortenstudien und weisen auf keine Steigerung schwangerschaftsspezifischer Risiken bei geimpften Frauen hin.

Die systematische retrospektive Nachbeobachtung, basierend auf den Daten des US-amerikanischen V-Safe Pregnancy Registry des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zeigt keinen Hinweis für vermehrte Komplikationen wie Totgeburt, Frühgeburt, fetale Wachstumseinschränkung, Fehlbildungen, neonatales Versterben [7, 8]. Dem zugrunde liegen die Daten von 178.661 registrierten Frauen, die einen mRNA-Impfstoff in der Schwangerschaft erhielten (7.200 analysierte Schwangerschaften; Stand 14.12.2021). Auch im Vergleich zu mehreren historischen Kohorten, zeigten die Daten dieses Registers keine erhöhte Abortrate [9]. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit oder SGA („small for gestational age“) ist nach Impfung nicht erhöht [10].

Eine israelische retrospektive Analyse 913 geimpfter Schwangerer zeigte, dass die pränatale COVID-19-Impfung keine nachteiligen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, die Entbindung und das unmittelbare neonatale Outcome hat [11]. In der Analyse von Kharbanda et al. wurden die Abortraten von über 250.000 Schwangerschaften mit Gestationsalter sechs bis 19 Schwangerschaftswochen aus der ersten Jahreshälfte 2021 berücksichtigt, davon waren mehr als 20.000 Schwangere geimpft. Die Abortrate innerhalb des Beobachtungszeitraumes der ersten 28 Tage nach Impfung war bei den geimpften Schwangeren nicht erhöht (adjustierte Odds Ratio 1,02; 95%-Konfidenzintervall 0,96–1,08). Die Ergebnisse waren konsistent für die Vakzine Comirnaty/BioNTech und Spikevax/Moderna und unabhängig vom Schwangerschaftsalter [12]. Eine israelische Fall-Kontroll-Studie mit 539 zweifach mit Comirnaty/BioNTech geimpften Schwangeren zeigte keine Unterschiede im perinatalen Kurzzeit-Outcome [13]. In einer britischen Kohorte, von der die Frauen mindestens eine Dosis eines mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffs in der Schwangerschaft erhalten hatten, waren

Hier steht eine Anzeige.



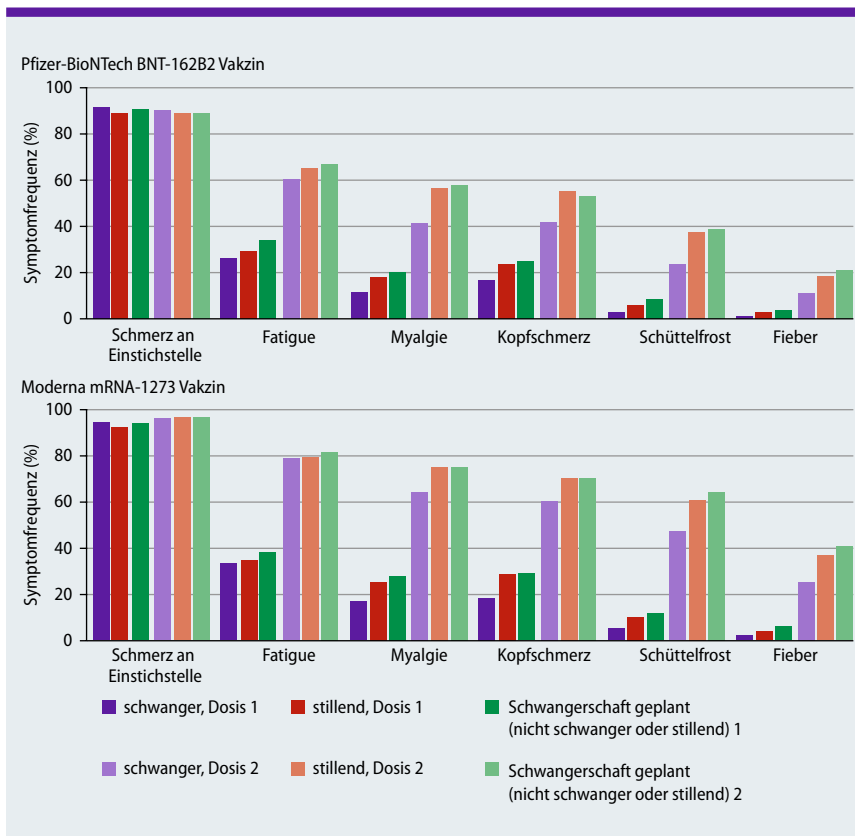


Abb. 1: Impfreaktionen am ersten Tag nach einer COVID-Impfung mit BioNTech- oder Moderna-Vakzin bei schwangeren, stillenden oder eine Schwangerschaft planenden Frauen (mod. nach [18])

ähnliche Raten unerwünschter Schwangerschaftsausgänge verglichen zu ungeimpften Schwangeren erhoben worden:

- Totgeburt (0,0 % vs. 0,3 %),
- fetale Anomalien (2,2 % vs. 2,7 %),
- intrapartales Fieber (3,7 % vs. 1,5 %),
- postpartale Blutungen (9,8 % vs. 9,5 %),
- Kaiserschnitt (30,8 % vs. 30,6 %),
- Frühgeburt (12,0 % vs. 15,8 %),
- Einweisung in eine Intensivstation für Mütter (6,0 % vs. 3,5 %) oder
- Einweisung in eine neonatale Intensivstation (5,3 % vs. 5,4 %) [14].

Derzeit gibt es keine Zulassung der mRNA-basierten Impfstoffe Comirnaty/BioNTech und Spikevax/Moderna für die Anwendung in der Schwangerschaft. Mehrere Zulassungsstudien befinden sich noch in der Rekrutierungsphase.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil der COVID-19-Immunisierung in Schwangerschaft und Stillzeit zeigte im Vergleich keine

verstärkten oder abweichenden Nebenwirkungen [7, 8, 15, 16, 17]. Im Gegenteil waren tendenziell sowohl lokale als auch systemische Impfreaktionen bei den Schwangeren seltener als bei Nicht-Schwangeren [8]. Auch bei Schwangeren treten Nebenwirkungen der Impfung vermehrt nach der zweiten Impfung auf.

Zu den Hauptnebenwirkungen zählen Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerz, Myalgien und Schüttelfrost. In einer großen prospektiven US-Kohortenstudie wurden die Impfstoffreaktionen und -wahrnehmungen von Schwangeren und stillenden Frauen mit denen von gleichaltrigen nicht schwangeren Frauen verglichen (**Abb. 1**) [17]. Die Impfreaktionen an Tag 1 waren bei den Gruppen ähnlich und vergleichbar mit den Ergebnissen bei Schwangeren. Wie ebenso von anderen Quellen berichtet, traten auch hier bei allen Gruppen stärkere Reaktionen nach der zweiten Impfung auf [18].

Einer israelische Fall-Kontroll-Studie zufolge gibt keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen in Abhängigkeit davon, ob der Impfstoff im ersten, zweiten oder dritten Trimenon verabreicht wurde. Ausnahmen bestanden bei Lokalreaktionen an der Einstichstelle nach der ersten Dosis, die signifikant seltener auftraten, wenn sie im dritten Trimenon verabreicht wurden, sowie bei Uteruskontraktionen, die nach der zweiten Dosis signifikant häufiger auftraten, wenn sie im dritten Trimester verabreicht wurden [13].

Haftung bei Impfschäden

Die Haftung bei Impfschäden ist auf Bundesebene gesetzlich geregelt. Sowohl bei den Erst- und Zweitimpfungen gegen SARS-CoV-2 als auch bei der Boosterrung greift der § 60 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zur Versorgung bei Impfschäden und bei Gesundheitsschäden durch andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe. Darin heißt es: „Wer durch eine Schutzimpfung oder durch eine andere Maßnahme der spezifischen Prophylaxe, die (...) gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (...) vorgenommen wurde, (...) eine gesundheitliche Schädigung erlitten hat, erhält nach der Schutzimpfung wegen des Impfschadens im Sinne des § 2 Nr. 11 oder in dessen entsprechender Anwendung bei einer anderen Maßnahme wegen der gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen der Schädigung auf Antrag Versorgung in entsprechender Anwendung der Vorschriften des Bundesversorgungsgesetzes.“

Wirksamkeit und Immunantwort

Impfinduzierte Antikörper konnten nach mRNA-basierter COVID-19-Impfung Schwangerer äquivalent zu Nicht-Schwangeren nachgewiesen werden, weshalb von einer robusten Immunantwort auszugehen ist [16, 19, 20, 21]. Die Antikörpertiter sind dabei signifikant höher als nach Infektion [16]. Schwangere und nicht schwangere Frauen, die geimpft wurden, entwickelten kreuzreaktive Antikörperreaktionen und T-Zell-Antworten gegen SARS-CoV-2-Varianten [22].

Um die Wirksamkeit der Impfung zu beurteilen, sind die lokal vorherrschenden

Hier steht eine Anzeige.



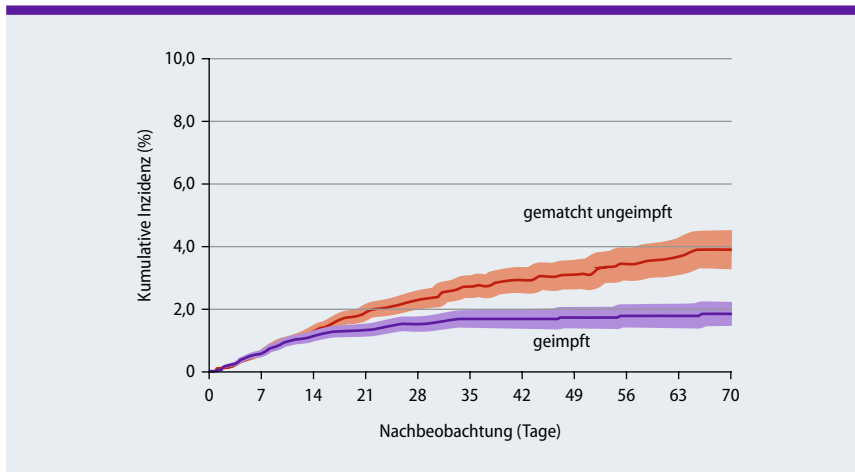


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen geimpfter und gemachter ungeimpfter Schwangerer (mod. nach [30])

den Varianten zu berücksichtigen. Bisherige Daten beziehen sich auf die Alpha-Variante – hier zeigte sich eine Wirkung gegenüber dem Auftreten von Infektionen von 67,7–96 %. Gegen symptomatische Infektionen betrug die Effektivität 97 %, gegen Hospitalisierungen lag sie bei 89 % [23, 24]. In einer Kohortenstudie an 2.002 Schwangeren (140 geimpfte Schwangere, 7 %) wurden 212 (10,6 %) SARS-CoV-2-Infektionen verzeichnet. Bei Patientinnen, die in der Schwangerschaft geimpft wurden, war die Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Entbindung niedriger als bei ungeimpften Schwangeren (1,4 % [2/140] vs. 11,3 % [210/1862], $p < 0,001$) [25]. Auch die retrospektive Kohortenstudie von Goldshtein et al. ergab eine signifikant niedrigere Rate an SARS-CoV-2-Infektionen nach Immunisierung (Abb. 2) [26].

Fetale passive Immunisierung

Mütterliche IgG-Antikörper konnten mit hohem Übertrittsverhältnis beim Neugeborenen nachgewiesen werden [27, 28]. Das Übertrittsverhältnis maternalen Antikörper allgemein nimmt mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zu. Dabei sind nach einer Impfung mehr Antikörper im Nabelschnurblut nachweisbar als nach einer Infektion. Das Übertrittsverhältnis nimmt auch mit der Latenzzeit nach der Impfung zu [28].

Bei Neugeborenen konnten ab dem 16. Tag nach erster Impfdosis materna-

le IgG-Antikörper-Titer nachgewiesen werden [21]. Nach erster maternaler Impfdosis konnten bei 44 % sowie nach zweiter Impfdosis bei 97 % der Neugeborenen IgG-Antikörper im Nabelschnurblut nachgewiesen werden [20]. Ein IgM-Nachweis als Korrelat eines relevanten transplazentaren Übertritts von wirksamen Impfstoffbestandteilen und einer nachfolgenden kindlichen Immunreaktion gelang hingegen bei keinem der untersuchten Kinder. Diese Daten deuten darauf hin, dass zumindest bei Frauen im dritten Trimester eine frühere Impfung zu einer stärkeren Immunität des Säuglings führen kann. Durch die Impfmunisierung gebildete und transplazentar übertragene mütterliche Antikörper können für das Neugeborene einen potenziellen Infektionsschutz (Leihimmunität) bedeuten.

Mögliche Nestimmunität auch in der Stillzeit

Die STIKO am RKI empfiehlt ungeimpften Stillenden die Impfung mit zwei Dosen eines mRNA-Impfstoffs, wobei bei unter 30-Jährigen nur Comirnaty/BioNTech eingesetzt werden soll [5]. Eine Stillpause oder -verzicht ist nicht erforderlich. Auch ist kein zeitlicher Abstand zur Geburt ist für die Impfung nötig.

Die COVID-19-Impfung von Stillenden mit mRNA-basierten Impfstoffen kann eine Nestimmunität hervorrufen [29], da impfinduzierte Antikörper in

der Muttermilch [16, 30, 31, 32, 33] sowie auf der Mundschleimhaut von gestillten Säuglingen nachgewiesen werden konnten. Auch die Neutralisationskapazität von sezernierten maternalen Impfantikörpern in der Muttermilch gegen SARS-CoV-2 konnte bereits gezeigt werden [34].

Impfung bei Kinderwunsch

Die derzeit zugelassenen mRNA-Impfstoffe beeinträchtigen die Fertilität nicht.

Über soziale Medien wurde die Fehlinformation verbreitet, dass eine Impfung zu Unfruchtbarkeit führen könne aufgrund einer vermeintlichen Ähnlichkeit des impfinduzierten SARS-CoV-2-Spikeproteins mit dem plazentaren Protein Syncytin-1, das hauptsächlich im villösen Synzytiotrophoblasten lokalisiert ist. Auch in anderen Geweben wie Oozyten, Hoden, Spermien und vielen mehr wird Syncytin-1 in geringeren Mengen exprimiert. Im Vergleich zwischen dem Corona-Spike-Protein (1.273 Aminosäuren) und Syncytin-1 (538 Aminosäuren) ergibt sich eine ähnliche, aber nicht identische Sequenz von fünf Aminosäuren (VVNQN vs. VVLQN). Dies entspricht einer Homologie von etwa 0,75 %. In der Behandlung der multiplen Sklerose wird ein monoklonaler IgG4-Antikörper (Temelimab) eingesetzt, dessen Zielstruktur als Oberflächendomäne ein Protein mit einer Gesamthomologie von 81 % mit Syncytin-1 aufweist [35, 36]. Trotz der hohen Ähnlichkeit bindet der therapeutische Antikörper nicht an Syncytin-1 und hat keinen Einfluss auf die Syncytin-Funktionalität in Bezug auf die Synzytiotrophoblasten, der für die normale Entwicklung der Plazenta von grundlegender Bedeutung ist. Somit ist eine relevante Bindung der impfinduzierten Spike-Antikörper an Syncytin-1 nicht plausibel. Vielmehr ist bei einer aktiven SARS-CoV-2-Infektion die Antigenexposition des Corona-Spike-Proteins deutlich höher und unberechenbarer als nach einer Impfung.

Eine Immunisierung vor Schwangerschaftseintritt kann die Infektionsgefahr während der Schwangerschaft und die damit verbundenen Risiken schwerer Verläufe minimieren. Erste Studien an Kinderwunschpatientinnen ergaben,

das das Outcome einer Kinderwunschbehandlung hinsichtlich des follikulären Wachstums nicht durch die Impfung beeinflusst wird [37]. Die amerikanische und europäische Fachgesellschaft – die American Society for Reproductive Medicine (ASRM) inklusive CDC-Datenerhebung sowie die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) – raten Patientinnen und Frauen mit Kinderwunsch weiterhin zu einer Impfung vor Schwangerschaftseintritt oder bitten um Aufschub des Behandlungszyklus mit Embryotransfer im Falle von in Therapie befindlichen Patientinnen, bis die zweite Dosis appliziert wurde [38, 39].

Beratung

Dem informierenden, aufklärenden Beratungsgespräch durch den Gynäkologen kommt eine zentrale Bedeutung zu. Nach einer Umfrage unter Schwangeren und stillenden Frauen in Deutschland nannten 88,1% ihren Gynäkologen als bevorzugten Ansprechpartner bei Fragen zur COVID-19-Impfung [40]. Im Beratungsgespräch vor einer Impfung sollen folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

- die aktuelle Pandemieaktivität,
- die Effektivität der Impfung und die Auswirkungen als Schutz für die Schwangere/Stillende und des Neugeborenen,
- das individuelle Risiko und die potenzielle Schwere einer mütterlichen SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung und
- die Effekte auf den Fetus und das Neugeborene.

Sicherheitsbedenken sollen ernst genommen und anhand der bestehenden Evidenz adressiert und relativiert wer-

den. Als zusätzliche Maßnahme zum Schutz der Schwangeren besteht die Empfehlung, das Umfeld der Schwangeren zu impfen – besonders Familienangehörige sowie zukünftige Betreuungs- und Kontaktpersonen. Die Online-Informationsweitergabe (zum Beispiel über Verlinkungen zu „Häufig gestellte Fragen“ auf der Webseite) ergänzt das Beratungsangebot von Klinik und Praxis.

Fazit

- Die Impfung gegen COVID-19 in der Schwangerschaft soll empfohlen und durchgeführt werden. Die STIKO empfiehlt, ab dem zweiten Trimenon mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty/BioNTech zu impfen.
- Schwangeren soll altersunabhängig ab dem zweiten Trimenon eine Auffrischungsimpfung (Boosterung) mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty/BioNTech empfohlen werden. Diese soll ab drei Monaten nach Grundimmunisierung erfolgen.
- Eine Impfung gegen COVID-19 im ersten Trimenon oder perikonzeptionell ist keine Indikation für eine Schwangerschaftsbeendigung.
- Eine frühe Impfung im zweiten Trimenon bietet Schutz vor schweren Krankheitsverläufen sowie infektbedingten Schwangerschaftskomplikationen und führt zu höheren spezifischen Antikörpertitern im Nabelschnurblut.
- Durch die Impfmunisierung gebildete und transplazentar übertragene mütterliche Antikörper können für das Neugeborene einen potenziellen Infektionsschutz (Leihimmunität) darstellen.

- Wöchnerinnen, Stillende und Frauen mit aktuellem Kinderwunsch sollen gegen COVID-19 geimpft werden. Ein besonderer zeitlicher Abstand nach der Geburt ist für die Impfung nicht erforderlich.



Literatur als Zusatzmaterial unter:

www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe



Dr. med. Carsten Hagenbeck
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Düsseldorf,
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: carsten.hagenbeck@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner
Klinik für Geburtsmedizin
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena
E-Mail: ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Tanja Fehm
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de

Dr. rer. nat. Dunja Baston-Büst
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: baston-buest@unikid.de

Prof. Dr. med. Ulrich Pecks
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
E-Mail: Ulrich.Pecks@uksh.de

Dr. med. Janine Zöllkau
Klinik für Geburtsmedizin,
Universitätsklinikum Jena,
Am Klinikum 1, 07747 Jena
E-Mail: janine.zoellkau@med.uni-jena.de

Lesen Sie weiter zum Thema:

Sie interessieren sich für das Thema „Impfungen in der Schwangerschaft“? In der nächsten Ausgabe von *gynäkologie + geburtshilfe* erwartet Sie ein Fortbildungsbeitrag dazu. Wenn Sie nicht so lange warten möchten, empfehlen wir Ihnen den Artikel „Impfungen für Schwangere und Frauen mit Kinderwunsch“ von Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, Herne, aus *Gynäkologische Endokrinologie*.



Sie finden den Beitrag auf SpringerMedizin.de über untenstehenden QR-Code oder Link.

www.springermedizin.de/link/20088766