

# Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett

Update November 2021

*Das vorliegende Update versteht sich als Fortschreibung der bereits publizierten Empfehlungen der deutschen geburtshilflichen und pädiatrischen Fachgesellschaften zur Versorgung infizierter Schwangerer und deren Neugeborenen. In zwei Teilen werden*

- 1) PRAKTISCHE EMPFEHLUNGEN mit jeweiliger kurzer Erläuterung sowie*
- 2) HINTERGRUNDINFORMATIONEN als Review des aktuellen Wissenstandes über SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett dargestellt.*

*Das Update nimmt Stellung zu den Kernfragen der prä-, peri- und postnatalen Betreuung bei SARS-CoV-2 und COVID-19, auf Grundlage der bis 09/2021 verfügbaren Publikationen, der CRONOS-Registerdaten bis 08/21 sowie der gültigen STIKO- und RKI-Empfehlungen und wird im Konsens der nachfolgenden Fachgesellschaften getragen:*

*Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM)*

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)*

*Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM)*

*Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)*

*Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)*

*Nationale Stillkommission (NSK)*

*Die Stellungnahmen basieren auf einem sorgfältig abgestimmten Expert:Innenkonsens und können sich – insofern neue Erkenntnisse veröffentlicht werden – zeitnah ändern. Die Verantwortung für das konkrete Vorgehen bleibt bei dem vor Ort medizinisch betreuenden Team, dessen Entscheidungen durch diese Empfehlung unterstützt werden sollen.*

## Inhalt

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PRAKTISCHE EMPFEHLUNGEN .....                                                                           | 3  |
| HINTERGRUNDINFORMATIONEN zu SARS-CoV-2 und COVID-19 in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett ..... | 13 |
| Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektion/ COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft .....                    | 13 |
| Infektionsrisiko und Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft.....                                      | 14 |
| Symptomatik der SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft .....                                       | 22 |
| Komplikationen in der Schwangerschaft.....                                                              | 24 |
| Fehlbildungen .....                                                                                     | 25 |
| Plazentainsuffizienz und Fetale Wachstumsrestriktion.....                                               | 25 |
| Psychosoziale Belastungen durch die Pandemie und Containmentmaßnahmen .....                             | 30 |
| Thrombembolierisiko .....                                                                               | 32 |
| Vertikale Transmission .....                                                                            | 34 |
| SARS-CoV-2- und COVID-19-Diagnostik in der Schwangerschaft .....                                        | 37 |
| COVID-19-Therapie in der Schwangerschaft.....                                                           | 40 |
| SARS-CoV-2-neutralisierende Monoklonale Antikörper (MAB).....                                           | 43 |
| JAK-Inhibitoren.....                                                                                    | 43 |
| Kortikosteroide .....                                                                                   | 44 |
| Tocilizumab .....                                                                                       | 45 |
| Remdesivir .....                                                                                        | 46 |
| Evidenzbasierte Negativempfehlungen .....                                                               | 46 |
| VTE-Prophylaxe .....                                                                                    | 47 |
| Prävention von (peripartalen) Blutungskomplikationen .....                                              | 48 |
| COVID-19-Impfung in Schwangerschaft und Stillzeit .....                                                 | 48 |
| Redaktionsgruppe (Reihenfolge alphabetisch) .....                                                       | 53 |
| Literatur .....                                                                                         | 53 |

## PRAKTISCHE EMPFEHLUNGEN

1. Die Impfung gegen COVID-19 in der Schwangerschaft soll erfolgen. Die STIKO empfiehlt ab dem zweiten Trimenon mit mRNA-basiertem Impfstoff zu impfen. Auch Wöchnerinnen und Stillende sollen gegen COVID-19 geimpft werden. Eine Impfung gegen COVID-19 im ersten Trimenon oder perikonzeptionell ist keine Indikation für eine Schwangerschaftsbeendigung.

Die STIKO nimmt Schwangere und ungeimpfte Stillende explizit als zu impfende Zielgruppen in die COVID-19-Impfempfehlung auf. Die STIKO empfiehlt ungeimpften Stillenden und noch ungeimpften Schwangeren ab dem 2. Trimenon je zwei Dosen eines der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und Spikevax) im Abstand von 3 – 6 bzw. 4 – 6 Wochen (Beschluss der STIKO zur 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung (1)).

2. Schwangeren wird die Einhaltung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen (Mund-Nasen-Schutz, Hygiene, Distanz) zur Expositions- und Infektionsprophylaxe empfohlen. Das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes während der Geburt muss im Einzelfall geprüft werden.

Schwangeren wird empfohlen, allgemein gültige Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine ungeschützte Exposition gegenüber SARS-CoV-2 zu vermeiden. Dies umfasst das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS, CE zertifiziert, Medizinprodukt) und anderer empfohlener persönlicher Schutzausrüstung (PSA), falls zutreffend, bei der Arbeit und in der Öffentlichkeit, insofern sich in geschlossenen Räumen die Abstandsregeln nicht einhalten lassen, regelmäßige Händehygiene sowie die Wahrung des körperlichen Abstands und eine Begrenzung des Kontakts mit nicht gegen SARS-CoV-2 geimpften Personen, soweit dies möglich ist. Schwangere Frauen sollten dabei aufgrund des erhöhten Risikos für schwere Erkrankungen und ungünstige Schwangerschaftsausgänge als Hochrisikogruppe betrachtet werden (2)

Ein MNS ist bei Betreten von Praxen und Klinik empfohlen (3, 4). Dies gilt sowohl für Schwangere als auch für mögliche Begleitpersonen. Bei unklarem SARS-CoV-2-Status ist unter Geburt das Tragen eines MNS durch die Schwangere zu diskutieren, bei positivem Status zu empfehlen, um das geburtshilfliche Personal v.a. in der aktiven Austreibungsperiode zu schützen. Dabei soll der Oxygenierungsstatus der Mutter und deren subjektives Wohlbefinden berücksichtigt werden (5). Für das betreuende Personal ist das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes unabhängig vom SARS-CoV-2-Status während der Pandemie bei jeder Entbindung empfohlen (4). Bei positivem SARS-CoV-2-Status der Gebärenden muss das geburtshilfliche und pädiatrische Personal in der für den

Umgang mit SARS-CoV-2-Patienten empfohlenen persönlichen Schutzausrüstung agieren (5-9).  
Selbiges gilt bei ausstehendem SARS-CoV-2-Screeningbefund.

**3. Bei SARS-CoV-2-positiven Schwangeren bzw. nach durchgemachter SARS- CoV-2-Infektion werden ultrasonographische Verlaufskontrollen (Biometrie, Doppler, Fruchtwassermenge) in 2- bis 4-wöchentlichen Abständen sowie RR-Kontrollen empfohlen.**

Die Ultraschalldiagnostik ist elementarer Bestandteil der Schwangerenvorsorge. Notwendige Untersuchungen erfolgen unabhängig einer SARS-CoV-2-Infektion entsprechend der Mutterschafts-Richtlinien. Eine häusliche Quarantäne darf hier nicht zu einer Versorgung unterhalb des Standards führen. Liegt der Infektionszeitpunkt in der frühen Schwangerschaft, sollte großzügig auch ein Ersttrimester-Screening beziehungsweise eine erweiterte Feindiagnostik angeboten werden (10, 11).

Bei SARS-CoV-2-positiven Schwangeren werden – basierend auf Beobachtungen der SARS-CoV-1- und MERS-Infektion – serielle Wachstums- und Dopplerkontrollen in maximal 4-wöchentlichen Abständen empfohlen, da histopathologische Hinweise für eine Plazentainsuffizienz (s. u.) gefunden wurden (12). Bisherige Untersuchungen SARS-CoV-2-infizierter Schwangerer weisen jedoch keine erhöhte Rate fetaler Wachstumsrestriktionen auf.

Der Blutdruck sowie klinische Zeichen einer Präeklampsie sollten regelmäßig überprüft werden, da ein Zusammenhang zwischen COVID-19 und dem Auftreten einer Präeklampsie beobachtet wurde.

**4. Die Applikation antenataler Steroide und Tokolytika bei drohender Frühgeburt soll indikationsgerecht erfolgen.**

Eine fetale antenatale Steroidgabe erfolgt unabhängig von SARS-CoV-2 nach geburtshilflichen Kriterien bis 34+0 SSW mit Betamethason bzw. Dexamethason (13). Es gibt keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen bei Applikation nach SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 (14). Nichtsteroidale Antirheumatika, wie ASS oder Indomethacin können weiterhin in den Indikationen zur Präeklampsie-Prävention oder Wehenhemmung verwendet werden (15). Kardiopulmonal wirksame Medikamente wie Fenoterol sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (16) restriktiv eingesetzt werden. Andere geburtshilflich typische Medikamente sind nach aktuellem Kenntnisstand ohne Beschränkungen anwendbar (17).

## 5. Eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin soll risikoadaptiert angewendet werden. Bei stationärer Behandlung ist eine Therapie angezeigt.

Durch die SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-Erkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, auch in der Schwangerschaft (13, 17-22). In schweren Verläufen von COVID-19 kann es – ausgelöst durch eine endotheliale Dysfunktion, komplementinduzierter Koagulopathie und andere Faktoren – zur Entwicklung einer systemischen Mikroangiopathie und Thromboembolien kommen (23, 24).

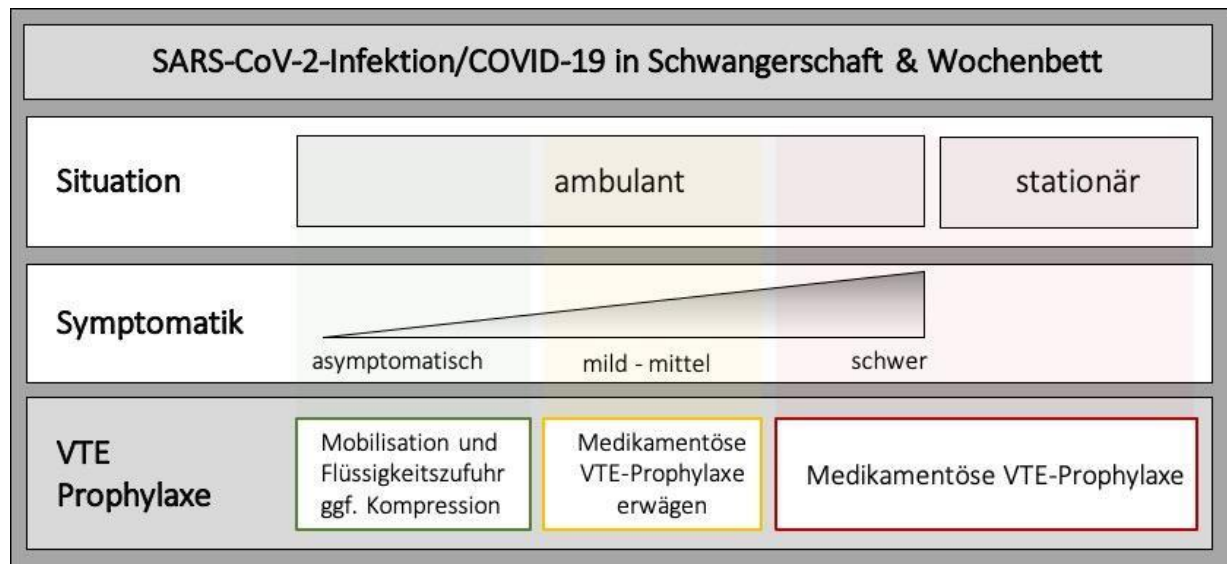
Daher ist bei Verdacht auf oder Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft eine (Neu-)Bewertung individueller thromboembolischer Risiken erforderlich – welche auch eine quarantänebedingte Mobilitätseinschränkung berücksichtigen sollte (25). Empfehlungen für die Isolation zu Hause sollen gegeben werden (Hydratation, Mobilisierung, ggf. Kompressionstherapie) (26). Eine Sensibilisierung für thrombosetypische Symptome ist sinnvoll. In der ambulanten Betreuungssituation besteht bei asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft ohne weitere Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie (VTE) keine Indikation für eine prophylaktische Antikoagulation. Bei symptomatischer COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft ist bei Vorhandensein weiterer VTE-Risikofaktoren eine Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) in prophylaktischer Dosierung niederschwellig zu erwägen.

Alle Schwangeren mit vermuteter oder bestätigter COVID-19-Erkrankung sollen bei Hospitalisierung in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit NMH erhalten (25, 27, 28). Bei einer NMH-Unverträglichkeit kann alternativ Fondaparinux verwendet werden (29, 30). Eine Ausnahme besteht, wenn in absehbarer Zeit (12h) die Entbindung bevorsteht. Die Gabe von NMH sollte peripartal pausiert werden, die Wiederaufnahme folgt 6 Stunden post partum bzw. operativer Intervention (31). Nach Entlassung sollte eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe für mindestens 10 Tage fortgeführt werden (25, 32). Dies gilt auch, wenn eine stationäre Behandlung im Wochenbett begonnen wird. Je nach Risikoerhöhung durch den individuellen geburtshilflichen Verlauf ist eine Prolongation des Applikationszeitraums bis zu 6 Wochen post partum zu erwägen (33, 34). Eine bereits begonnene Thromboembolieprophylaxe sollte postpartal fortgeführt werden (34).

Thrombozytenaggregationshemmer sollten nicht in Prävention der Thromboembolieprophylaxe eingesetzt werden (32).

Die Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe in Abhängigkeit der individuellen Betreuungssituation unter Berücksichtigung spezifischer Risikofaktoren zu den jeweiligen geburtshilflichen Zeitpunkten zusammengefasst (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Empfehlung zur VTE-Prophylaxe bei SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 in Schwangerschaft und Wochenbett in Abhängigkeit der Situation, Symptomatik und individueller Risikofaktoren



6. Weder eine SARS-CoV-2-Infektion noch die COVID-19-Erkrankung allein stellen eine Entbindungsindikation dar. Eine relevante mütterliche respiratorische Beeinträchtigung kann eine Entbindung erforderlich machen.

In Terminnähe kann der physiologische Verlauf und Entbindungszeitpunkt abgewartet werden. Besteht aus geburtshilflicher Sicht eine Entbindungsindikation bei einer SARS-CoV-2-positiven Schwangeren, sollte eine Geburtseinleitung oder Schnittentbindung nicht verschoben werden (3, 6, 17). Soweit geburtshilflich vertretbar, sollten bei der Festlegung des Entbindungszeitpunktes infektiologische Gesichtspunkte (Abwarten bis negative PCR, klinischer Verlauf) berücksichtigt werden. Für die kritisch kranke geburtshilfliche Patientin mit COVID-19 sollte eine Abwägung des klinischen Bildes und geburtshilflicher Aspekte zwischen supportiver COVID-19-Therapie mit Prolongation der Schwangerschaft und der Entbindung erfolgen (35).

7. Die vaginale Entbindung wird bei SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19- Erkrankung empfohlen.

Die Wahl des Entbindungsmodus sollte geburtshilflichen Kriterien folgen (3, 6, 17). Die initial überdurchschnittlich hohe Rate an Kaiserschnittentbindungen (40 - 96 %) ist vermutlich eher der

zunächst herrschenden Unsicherheit in Bezug auf die Erkrankung und lokalen Gegebenheiten geschuldet (36, 37). Die Wahrscheinlichkeit einer Kaiserschnittentbindung ist bei COVID-19 weiterhin erhöht (38). Es bestehen jedoch deutliche regionale Unterschiede (83,9 % in China vs. 35,9 % in Spanien,  $p < 0,001$ ) (39).

Ein aktuelles Review asiatischer Studien (40) beschreibt eine gepoolte Sectionrate von 88 % (95 % KI: 82,0 % – 94,0 %). Lokale Unterschiede in der Sectionhäufigkeit bei COVID-19 finden sich auch in den USA (ca. 40 %) und Europa (38 %) (41). Die Auswertung der britischen UKOSS- Registerdaten zeigt eine Sectionrate von 60 % bei Schwangeren mit SARS-CoV-2 Infektion, wobei hiervon ca. 50 % aus mütterlicher oder fetaler Beeinträchtigung resultierte. 20 % der Kaiserschnitte erforderten eine Allgemeinanästhesie (aufgrund der Schwere der COVID-19 Symptomatik bzw. der Dringlichkeit der Entbindung) (42). Eine aktuelle schwedische Fallserie (n = 67) berichtet dagegen von nur 30 % Sectionen (43). Das deutsche CRONOS Register berichtet derzeit eine Rate von 36,6 % Sectionen (44).

Die Empfehlung zur vaginalen Entbindung bei SARS-CoV-2-Infektion ist internationaler Konsens (3, 33, 45). Ist der Spontanpartus angestrebt, so ist im Kreißsaal ein kontinuierliches CTG-Monitoring und eine Überwachung der mütterlichen Vitalparameter mit  $\text{SpO}_2$  (Ziel  $>94\%$ ) obligat (46, 47). Es ist auf eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz zu achten, da eine Positivbilanzierung zu Lungenödemen und einer Verschlechterung der maternalen Oxygenierung führen kann (34). Eine Amniotomie und die Überwachung der fetalen Herzfrequenz mittels Kopfschwartenelektrode, eine Mikrobiutuntersuchung oder die vaginal operative Entbindung können bei entsprechender Indikation erfolgen. Spezifische CTG-Veränderung sub partu im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion konnten bislang nicht detektiert werden (48). Kontakt zu Stuhl, in dem nachweislich Virus enthalten sein kann (49), sollte vermieden werden (50, 51). Daher ist von einer Wassergeburt eher abzuraten.

Die Rate kindlicher Infektionen wird durch eine Spontangeburt nicht erhöht (42, 52, 53). Eine prospektive israelische Untersuchung weist eine hohe Erfolgsrate vaginaler Entbindungen mit günstigem perinatalem Outcome auf (54). Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete eine erhöhte Rate SARS-CoV-2-positiv getesteter Neugeborener im Rahmen einer Entbindung per Kaiserschnitt (RR, 2,15; 95 % KI, 1,18-3,91) (55). Die Entbindung



per Sectio kann das Outcome negativ beeinflussen (39). Die Notsectio stellt insbesondere unter dem zeitlichen Aspekt der Sicherstellung notwendiger Hygienemaßnahmen eine besondere Herausforderung dar (56). Frauen mit SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Erkrankung ist die Entbindung in einer Geburtsklinik mit neonatologischer und intensivmedizinischer gesicherter Versorgungsstruktur anzuraten.

**8. Ein Screening auf SARS-CoV-2 aus geeignetem respiratorischem Material (z.B. tiefer Nasopharynxabstrich, Rachenspülwasser) bei stationärer Aufnahme oder Aufnahme zur Geburt wird zum Schutz des Personals empfohlen.**

Jede Patientin sollte während der Pandemie bei Aufnahme nach Symptomen und Anamnese auf SARS-CoV-2 Infektionsrisiken befragt werden. Der Anteil asymptomatischer infizierter Schwangerer liegt bei bis zu 89 % (57, 58). Das Gefährdungspotential für das medizinische Personal ist daher hoch.

Analog den Empfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie* (59) sollte unter Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Lage eine SARS-CoV-2 Testung mittels PCR vor elektiven Eingriffen, wie z.B. einer geplanten Kaiserschnittentbindung, Cerclage oder Geburtseinleitung erfolgen. Das Resultat soll vor Aufnahme vorliegen. Bei nicht elektiven Aufnahmen soll eine PCR Testung und ein Antigen-Schnelltest (freigegeben durch das Paul-Ehrlich-Institut) erfolgen.

**9. Die Anwesenheit einer gesunden Begleitperson unter der Geburt ist möglich und sinnvoll.**

Bereits in der ersten deutschen Empfehlung vom März 2020 wird die Begleitung der Kreißenden durch eine Vertrauensperson unterstützt (6, 60, 61). Das Verwehren von Unterstützung durch Begleitpersonen erhöht dabei nachweislich die mütterliche Stressbelastung unter der Geburt (62).

Entsprechend der lokalen Infektionssituation sollen individuelle Regelungen getroffen werden (z.B. Begrenzung auf eine Person, Tragen eines MNS, unauffällige Anamnese, kein Fieber, kein Verlassen des Gebärraumes durch die Begleitperson, kein positiver Virusnachweis oder 2 negative Testergebnisse nach stattgehabter Infektion).

**10. Eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung stellt keine Kontraindikation zur Regionalanästhesie (PDA/SpA) dar und sollte zu einem frühen Zeitpunkt in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von Lachgas (N<sub>2</sub>O) sub partu wird aufgrund möglicher Aerosolbildung kontrovers diskutiert.**

Eine frühe suffiziente Schmerzlinderung kann die kardiopulmonale Belastung sub partu reduzieren. Der Analgetikaeinsatz von Substanzen mit atemdepressivem Nebenwirkungsprofil sollte in Abwägung des mütterlichen Status erfolgen (34, 46, 63). Die interdisziplinäre Planung des analgetischen Managements ist empfehlenswert (64).

Eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung stellt keine Kontraindikation zur Regionalanästhesie (Periduralkatheter/Spinalanästhesie) dar (65-67). Eine frühzeitige neuraxiale Analgesie der Wehen wird weiterhin empfohlen, um die Verfügbarkeit im Falle einer sekundären Schnittenbindung sicherzustellen, andernfalls sollte hierfür möglichst eine Spinalanästhesie durchgeführt werden, um die erhöhte aerosolbedingte Infektionsgefahr im Rahmen der Intubationsnarkose für das Personal zu vermeiden. Falls dies jedoch notwendig oder unvermeidlich (Notsectio) ist, sollte die Vollnarkose den allgemeinen Empfehlungen für die Intubation und Extubation bei SARS-CoV-2 infizierten Patienten folgen (68, 69).

Die „Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology“ schlägt vor, von einer Analgesie mit Lachgas abzusehen, da unzureichende Daten zur Reinigung, Filterung und potenziellen Aerosolbildung der verwendeten Systeme bestehen (70). Während deutsche Empfehlungen die Nutzung von Lachgas zur peripartalen Analgesie ebenfalls ablehnend gegenüberstehen, sieht das *Royal College of Obstetrics and Gynecology* hierfür keine Kontraindikation (71), wenn ein personenbezogener mikrobiologischer Filter und eine Einmalmaske verwendet werden (6, 46).

**11. Die Anzahl betreuender Personen von SARS-CoV-2-positiv Gebärenden sollte auf ein Mindestmaß begrenzt werden. Das neonatologische, anästhesiologische und ggf. infektiologische Team sollte frühzeitig und kontinuierlich informiert werden.**

Gebärende mit vermuteter oder gesicherter SARS-CoV-2-Infektion sollten unter geeigneten Infektionsschutzmaßnahmen zur Entbindung vorgestellt und aufgenommen werden (72). Die hierfür erforderliche Logistik und klare Zuständigkeiten müssen prospektiv etabliert werden. Hierzu gehören neben der klaren Benennung der zuständigen Personen, die Festlegung möglicher Isolationsräume (wenn möglich Anpassung der Raumluftechnik hin zu Unterdruck, wenn möglich auch im OP), die Simulation COVID-spezifischer Szenarien (73) im Team aller

beteiligter Professionen, das Training des Gebrauchs von Schutzkleidung und Equipment sowie eine klare Kommunikation. Dass die Entbindung einer SARS-CoV-2-positiven Gebärenden begleitende medizinische Personal sollte auf die notwendige Anzahl an qualifizierten Beteiligten begrenzt werden, um die Anzahl der in direktem Patientenkontakt befindlichen Mitarbeiter:Innen zu reduzieren (46, 74). Das beteiligte neonatologische und anästhesiologische Team sollte frühzeitig und über den Geburtsfortschritt informiert werden, um neben der Verfügbarkeit auch die zeitliche Reserve der Ausstattung mit persönlicher Schutzausrüstung zu gewährleisten (7).

**12. Eine Trennung von Mutter und gesundem Kind ist bei SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich, wenn Hygieneregeln und Maßnahmen zur Vermeidung einer Virusübertragung eingehalten werden. Haut-zu-Haut Kontakt zwischen Mutter und Kind soll unter Einhaltung der Hygieneregeln und -maßnahmen (Händedesinfektion, MNS, kein Schleimhautkontakt, u.a. kein Küssen) ermöglicht werden.**

Die Betreuung im Wochenbett erfolgt in Abhängigkeit von Infektionsstatus und klinischem Zustand der Mutter. Bei mildem bis moderatem Verlauf nach 10 Tagen (75, 76), bei schwereren Krankheitsverläufen nach > 14 Tagen ab Symptombeginn und negativer PCR im Nasopharynxabstrich sind keine besonderen Maßnahmen zu treffen (7, 46, 77).

Das postpartale Vorgehen bei infektiöser Mutter (asymptomatisch oder milde COVID-19-Erkrankung) ist nach ausführlicher Aufklärung in partizipativer Entscheidungsfindung individuell und interdisziplinär festzulegen (7, 78). Inhaltlich müssen die Vorteile (Bonding, Mutter-Kind Kontakt, Stillen etc.) gegenüber dem Übertragungsrisiko, der Erkrankungswahrscheinlichkeit des Neugeborenen und nicht zuletzt der entstehenden Nachteile bei Trennung von Mutter und Kind abgewogen werden (61, 78). Das Risiko des Neugeborenen, von der Mutter mit SARS-CoV-2 infiziert zu werden, ist gering (79) und das Outcome meist günstig (80). Das Risiko einer Infektion des Neugeborenen mit SARS-CoV-2 scheint sich nicht in Abhängigkeit davon zu unterscheiden, ob das Neugeborene in einem separaten Raum betreut wird oder im Zimmer der Mutter bleibt (81).

Bei positiv getesteten Neugeborenen ist eine Trennung von der Mutter aus infektiologischer Sicht nicht erforderlich (82). Auch und vor allem bei Frühgeborenen überwiegen die Vorteile des regelmäßigen Kontaktes zur Mutter einer potentiellen Gefährdung (83). Eine longitudinale Kohortenstudie konnte nach Adjustierung für die Frühgeburt, das kindliche Geschlecht, die NICU-

Aufnahme und den mütterlichen SARS-CoV-2-Status eine negative Assoziation zwischen der Dauer der Trennung von Mutter und Kind zur neurokognitiven Entwicklung des Kindes zeigen (84).

Die WHO und die Fachgesellschaften, die diese Empfehlungen abgestimmt haben, befürworten ausdrücklich unmittelbaren Mutter-Kind-Kontakt. Die Mütter sollen zum Stillen unter adäquaten Hygienemaßnahmen, zum Haut-zu-Haut-Kontakt und zum Wahrnehmen von Rooming-In-Angeboten ermutigt werden (78). Bei Rooming-In finden die konsensbasierten Empfehlungen der DGPI Berücksichtigung: Tragen eines MNS, Abstand Händehygiene, Information zu Schleim- / Hautkontakt („Streicheln – Ja, Küssen – Nein“) (7). Neugeborene von Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion sollen mittels PCR getestet und von anderen Neugeborenen isoliert werden (85). Evidenzbasierte Empfehlungen einer optimalen Testmodalität existieren derzeit nicht. Die ggf. wiederholte Entnahme von Wangen-/Rachen-Abstrichen vor der Stillmahlzeit in Abhängigkeit der Unterbringung und Symptomatik von Mutter und Kind sollte unter Einhaltung jeweils geltender Hygienerichtlinien angepasst werden. Unter den registrierten Geburten im CRONOS-Register wurde in 85,5 % der Fälle ein Rooming-In berichtet (86). SARS-CoV-2-positiv getestete Neugeborene sollen von einem Kinder- und Jugendmediziner / Neonatologen untersucht und ggf. mitbehandelt werden. Dabei wird auch das weitere Vorgehen nach der Entlassung des Neugeborenen festgelegt.

### **13. Stillen soll bei SARS-CoV-2-positiven Müttern ermöglicht und unterstützt werden. Bei COVID-19-Symptomatik ist die Beratung zu spezifischen infektionsprophylaktischen Maßnahmen angezeigt.**

Das Stillen wird auch bei SARS-CoV-2-Infektion der Mutter im internationalen Konsens der Fachgesellschaften befürwortet (3, 61, 87). Frauen mit nachgewiesener oder vermuteter SARS-CoV-2-Infektion scheinen geringere Stillraten aufzuweisen (88). Eine ausführliche Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung werden daher dringend empfohlen (89, 90).

Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch Muttermilch ist bei Einhaltung der Hygieneempfehlungen sehr gering (91). Seltene Einzelfallberichte über Virusnachweise (RT-PCR) in der Muttermilch lassen eine Erregerübertragung möglich erscheinen (92-94). Ob es sich hierbei um replikationsfähige und somit infektiöse Viren handelt ist unklar (95). Neben den bekannten Vorteilen des Stillens ist zudem ein möglicher passiver Immunschutz durch das Stillen denkbar (96, 97). Positive Antikörpernachweise bei gleichzeitig negativer Virus-PCR aus

Muttermilch von SARS-CoV-2-positiven Schwangeren stützen diese Hypothese (88, 97, 98). Die Muttermilch von in einer Untersuchung zum kindlichen Follow-Up nach maternaler SARS-CoV-2-Infektion genesenen Mütter enthält auch gegen das Virus gerichtete sekretorische Antikörper vom Typ IgA, die geimpften Mütter vorwiegend IgG. In einer Untersuchung zum kindlichen Follow-Up von 14 Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion konnte bei einer von 14 Patientinnen RNA in der Muttermilch nachgewiesen werden. Von den 13 voll gestillten Säuglingen wurden 4 positiv auf SARS-CoV-2 getestet, inklusive des Säuglings mit Ernährung mit der SARS-CoV-2-positiven Muttermilch. Die Infektionen verliefen komplikationslos (99).

Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete keine erhöhte Rate SARS-CoV-2-positiv getesteter Neugeborener durch das Stillen (RR, 1,10; 95 % KI, 0,66-1,85) (55).

Zudem deuten Daten darauf hin, dass eine robuste sIgA-dominante SARS-CoV-2-Abwehrreaktion in der Muttermilch nach einer Infektion bei einer großen Mehrheit zu erwarten ist (100). Die Dauer der nachweisbaren Antikörperspiegel in der Muttermilch bei Müttern mit viralen Symptomen schwankte in einer Untersuchung zwischen 3 und 4 Monaten nach dem Auftreten der mütterlichen Symptomatik (101). Inwiefern ein antiinfektiver Schutz des Säuglings über Antikörper in der Muttermilch von in der Stillzeit geimpfter Mütter besteht, ist Gegenstand aktueller Forschung. Auch die generellen antiinfektiösen, entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Eigenschaften von Muttermilchfaktoren zum Schutz von Säuglingen sollten in der Entscheidungsfindung Berücksichtigung finden (102).

Als Hauptübertragungsweg des Virus auf das Neugeborene während des Stillens gilt die maternale Tröpfchen- bzw. Aerosolbildung (85, 103). Eine praktische Anleitung zu den speziellen Hygieneregeln und -maßnahmen beim Stillen ist obligat (7, 61). Hierzu zählt neben Maßnahmen der Atemhygiene (MNS), die Hygiene von Händen, Brust und Milchpumpen (74). Das Abpumpen und anschließende Füttern durch eine gesunde Betreuungsperson ist z.B. bei räumlicher Trennung eine mögliche Alternative (85). Unter den registrierten Geburten im CRONOS-Register wurde in 92,8 % eine kindliche Ernährung mit eigener Muttermilch berichtet (86).

## HINTERGRUNDINFORMATIONEN zu SARS-CoV-2 und COVID-19 in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett

Die Infektion mit dem erstmalig am 07.01.2020 isolierten (104, 105) Coronavirus SARS-CoV-2 ist eine hochkontagiöse Tröpfcheninfektion, die von Mensch zu Mensch (37) übertragen wird und sich binnen weniger Monate zur Pandemie ausbreitete. Zunehmende Evidenz besteht für eine systemische Inflammation mit begleitender disseminierter Gerinnungsaktivierung und Endothelbeteiligung als zentralem Pathomechanismus der durch das Virus bedingten COVID-19-Erkrankung (106, 107). Die pulmonale Symptomatik der COVID-19-Erkrankung wird dabei als COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS) bezeichnet (108).

### Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektion/ COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft

Systematische Screeninguntersuchungen weisen entsprechend der Unterschiede innerhalb der Prävalenz der Gesamtbevölkerung lokale und zeitliche Unterschiede auf. In den Hotspot-Regionen, wie z.B. New York City und London wiesen initiale Untersuchungen in Entbindungskliniken 7-15 % SARS-CoV-2 positive Schwangere nach, die in bis zu 89 % asymptomatisch waren (57, 58). In Regionen mit niedrigeren COVID-19 Erkrankungsraten, wie in Connecticut (USA), fand sich im April 2020 bei Schwangeren dagegen nur eine Prävalenz von < 3 % - wiederum über 70 % davon waren asymptomatisch (109). Deutsche Daten im gleichen Zeitraum beschreiben eine vergleichbar niedrige Periodenprävalenz von 0,6 % (95 % KI 0,01 % - 3,1 %) (110).

Neben lokal unterschiedlichen Inzidenzen unterliegt das Infektionsgeschehen zeitlichen und saisonalen Einflüssen, wie dem Auftreten neuer variants of concern, die zu wellenartigen Anstiegen von Inzidenz und Prävalenz führen. Dies zeigt sich auch für das Infektions- und Erkrankungsgeschehen in Deutschland (44).

## Infektionsrisiko und Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft

- Es besteht kein erhöhtes Infektionsrisiko einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft.
- Ein großer Teil der SARS-CoV-2-Infektionen in der Schwangerschaft verläuft asymptomatisch.
- Schwangere mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung zeigen höhere Raten der intensivmedizinischen Behandlungs- und Beatmungsnotwendigkeit.
- Die Mortalität schwangerer Frauen mit symptomatischer COVID-19 ist, bei altersentsprechend geringer Gesamtmortalität, erhöht.

Hinweise für ein generell höheres Infektionsrisiko für SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft existieren derzeit nicht (52), sodass Schwangeren die allgemeinen Maßnahmen zur Infektionsvermeidung zuzüglich der jeweils aktuell gültigen Empfehlungen des Robert Koch- Instituts für die SARS-CoV-2-Prävention empfohlen werden (8).

SARS-CoV-2-infizierte Schwangere scheinen im Vergleich zu SARS-CoV-2-infizierten Nicht-Schwangeren kein erhöhtes Infektionsrisiko aufzuweisen (37, 42, 111-117). Eine Untersuchung im Bundesstaat Washington berichtete zwar eine höhere SARS-CoV-2-Infektionsrate bei schwangeren Patientinnen erhöht um bis zu 70 % als bei Erwachsenen in vergleichbarem Alter, was sich nicht vollständig durch ein allgemeines Screening bei der Geburt erklären ließ. Schwangere Patientinnen aus ethnischen Minderheiten waren hierbei jedoch überrepräsentiert (118). Eine populationsbasierten britischen Kohortenstudie (342.080 Schwangere, von denen 3.527 eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen) zeigte, dass eine laborchemisch bestätigte SARS-CoV-2-Infektion häufiger bei Frauen auftrat, die jünger waren, einer nicht-weißen ethnischen Gruppe angehörten, erstgebärend waren, in benachteiligten Gebieten wohnten oder Komorbiditäten aufwiesen (119).

Eine multinationale Kohortenstudie von Schwangeren mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (73 Zentren, 22 Länder) berichtet von einer Zunahme der Infektionsprävalenz mit steigendem Gestationsalter (120). Ursächlich wird dabei das dritte Trimester der Schwangerschaft als eine immungeschwächte Situation diskutiert (121). Auch schwere Verläufe sind häufiger in der zweiten Schwangerschaftshälfte zu verzeichnen.

Auch im britischen UKOSS-Register sind die meisten stationären Aufnahmen im 3. Trimenon bzw.

peripartal zu verzeichnen. 83 % der symptomatischen Schwangeren wiesen dabei ein Schwangerschaftsalter > 28 SSW und 52 % >37 SSW auf (122). In der internationalen multizentrischen retrospektiven PregOuTCOV-Kohortenstudie von 393 (3,60 %) mit SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren konnte nach Adjustierung für Risikofaktoren ein statistisch signifikanter Anstieg von ungünstigen geburtshilflichen Outcomes > 20 SSW und ungünstigen neonatalen Outcomes bei > 26 SSW festgestellt werden ( $p < 0,001$ ) (123).

Die Verteilung des Infektionszeitpunktes in Abhängigkeit des Gestationsalter der im CRONOS Register gemeldeten SARS-CoV-2-positiven Schwangeren zeigt eine Zunahme im Schwangerschaftsverlauf: erstes Trimenon 9,5 %, zweites Trimenon 22,7 %, drittes Trimenon 68,4 %. Eine Verschiebung der Erfassung durch peripartale Screeningsuntersuchungen sollte hierbei jedoch Berücksichtigung finden (44).

Ein **erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft** wird für bestimmte ethnische Gruppen (schwarz und hispanisch) berichtet (124-129). Im Vergleich zu nicht- hispanischen Patienten waren in einer US-amerikanischen Erhebung hispanische Patienten häufiger SARS-CoV-2 positiv (10,6 % vs. 5,5 %, aRR 1,73; 95 % KI 1,05-2,85), ebenso wie Patienten mit öffentlicher Versicherung im Vergleich zu privat Versicherten (9,5 % vs. 2,5 %, aRR 3,11; 95 % KI 1,12-8,64) (130). Die Suszeptibilität für SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft kann neben der ethnischen Zugehörigkeit auch durch sozioökonomische Faktoren beeinflusst werden (131, 132).

War in zu Beginn der COVID-19-Pandemie unklar, ob die Schwangerschaft ein unabhängiger Risikofaktor für einen schweren COVID-Verlauf darstellt, so weisen multinationale Kohortenstudien inzwischen aus, dass das **Risiko schwerer COVID-19-Verläufe von erkrankten Schwangeren** erhöht ist. Es liegt zwischen 5,7 und 34,8 % (133-138). Dies gilt für eine symptomatische Erkrankung von Schwangeren im Vergleich zu Nicht-Schwangeren (127, 128, 139-141). Auch unabhängig von unterschiedlichen Klassifikationen der COVID-19-Schwere (aRR 3,59; 95 % KI 1,49–7,01 bzw. 5,65; 95 % KI 1,36–17,31) (142). Das absolute Risiko ist zwar gering, aber erhöht für eine intensivmedizinische Behandlung, Beatmung, ECMO-Therapie und das Versterben im Vergleich zu Nicht-Schwangeren (128). Pathophysiologisch werden hierbei das abnehmende funktionelle Residualvolumen sowie immunologische Veränderungen diskutiert.

Von Frauen mit COVID-19 wurde berichtet, dass etwa ein Drittel (31,5 %) der schwangeren Frauen in einem Krankenhaus therapiert wurde, verglichen mit 5,8 % der nicht-schwangeren Frauen (127). Eine US-amerikanische Arbeit berichtet eine 3-fach erhöhte Hospitalisierungsrate



von Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu gleichaltrigen Nicht-Schwangeren (RR 3,5; 95 % KI 2,3–5,3). In dieser Arbeit war das Risiko eines schweren Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung im dritten Trimenon erhöht (118). Im UKOSS-Register wird ein kritischer Verlauf mit 5 % der Fälle angegeben (42, 122).

Bei SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren, die eine COVID-19-Erkrankung entwickeln, wurden zunehmend in Fallserien (115, 143-145), nationale Registerstudien (116) und Metaanalysen (40) schwere Verläufe mit relevanter mütterlicher Morbidität und Mortalität im Sinne von intensivmedizinischer Therapie- und mechanischer Beatmungsnotwendigkeit, bis hin zur Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung und maternalen Todesfällen berichtet (114). Im deutschen CRONOS-Register beträgt die Anzahl wegen COVID-19 stationär aufgenommener Schwangerer unter allen mit SARS-CoV-2-Infektion registrierten Frauen 13,1 %, insgesamt 3,8 % erhielten eine intensivmedizinische Behandlung (Stand 21.08.2021) (44).

Im britischen Register des ICNARC (Intensive Care National Audit and Research Centre) wird eine Intensivtherapie-Rate bei Schwangeren zwischen 8,9 und 12 % berichtet (146). Eine schwedische retrospektive Kohorte berichtet einen Anteil von 6 % kritischer Verläufe unter den im Zeitraum SARS-CoV-2-positiv getesteten Schwangeren des Karolinska University Hospital (147).

Auch wenn eine tendentiell niederschwelligere ITS-Aufnahme in der Schwangerschaft diskutiert wird, ist die Rate der intensivmedizinischen Behandlungsnotwendigkeit als erhöht anzusehen. Eine US-amerikanische Kohorte im Bundesstaat Washington berichtet eine Hospitalisierungsrate von 1:10 bei SARS-CoV-2-Infektion, eine Wahrscheinlichkeit eines kritischen Verlaufes von 1:11 bei COVID-19-Erkrankung und eine Mortalität von 1:80. Die Hospitalisierungsrate wird als 3,5-fach erhöht (10,0 % vs. 2,8 %; RR 3,5; 95 % KI 2,3–5,3) im Vergleich zu gleichaltrigen Erwachsenen angegeben. Schwere Verläufe in der Schwangerschaft traten in Assoziation zu vorbestehendem Asthma, Hypertonus, Typ-2-Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und Adipositas Grad III auf. Todesfälle durch COVID-19 wurden mit 1250 pro 100.000 (95 % KI 257-3653) angegeben. Die Mortalitätsrate der Coronaviruserkrankung war bei schwangeren Patientinnen signifikant 13,6-mal (95 % KI 2,7-43,6) höher als bei gleichaltrigen Personen. Frühgeburten waren bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Entbindung an einer schweren oder kritischen Coronaviruserkrankung litten, signifikant häufiger als bei Frauen, die sich von selbiger Erkrankung erholt hatten (45,4 % schwere oder kritische COVID-19 vs. 5,2 % leichte COVID-19;  $p < 0,001$ ) (148).

*Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf der COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft* sind (55, 117, 134, 149-153):

- maternales Alter > 35 Jahre (RR 1,78; 1,25 - 2,55;)
- erhöhter Body Mass Index; ab BMI 30 (RR 2,38; 1,67 - 3,39)
- chronische Hypertension (RR 2,0; 1,14 - 3,48)
- vorbestehender Diabetes (RR 2,51; 1,31 - 4,80)
- Präeklampsie (pOR 4,21; 95 % KI 1,27-14,00)
- Gestationsdiabetes (OR 1,99; 95 % KI 1,09 – 3,64) (154).

Im britischen UKOSS-Register waren hospitalisierte Frauen mit SARS-CoV-2-Infektion mit größerer Wahrscheinlichkeit einer schwarzen, asiatischen oder anderen ethnischen Minderheit angehörig (aOR 6,24; 95 % KI 3,93-9,90; aOR 4,36; 95 % KI 3,19-5,95 und aOR 12,95; 95 % KI 4,93-34,01), übergewichtig oder adipös (aOR 1,86; 95 % KI 1,39-2,48 bzw. aOR 2,07; 95 % KI 1,53-2,29) und Träger einer relevanten medizinischen Komorbidität (aOR 1,83; 95 % KI 1,32-2,54) (122).

Auch das Vorliegen einer Risikoschwangerschaft stellt einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf dar.

Das Risiko eines ungünstigen mütterlichen Ereignisses bei der Untersuchung von 887 Einlingsschwangerschaften mit positivem SARS-CoV-2-Test war bei Hochrisikoschwangerschaften höher als bei Niedrigrisikoschwangerschaften mit einer OR von 1,52 (95 % KI 1,03-2,24; p= 0,035). Ebenso hatten Frauen mit einer Hochrisikoschwangerschaft ein höheres Risiko für eine Krankenhauseinweisung (OR 1,48; 95 % KI 1,07-2,04; p= 0,002), das Vorhandensein schwerer respiratorischer Symptome (OR 2,13; 95 % KI 0,41-3,21; p= 0,001), die Einweisung in eine Intensivstation (OR 2,63; 95% KI 1,42-4,88) und eine invasive mechanische Beatmung (OR 2,65; 95 % KI 1,19- 5,94; p= 0,002). Bei der logistischen Regressionsanalyse waren das Alter der Mutter (OR: 1,12, 95 % CI 1,02-1,22, p = 0,023) und das Vorliegen einer Risikoschwangerschaft (OR: 4,21, 95 % CI 3,90-5,11, p < 0,001) unabhängig voneinander mit einem ungünstigen mütterlichen Ergebnis assoziiert (122).

Besondere Vorerkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen (155), immunsuppressive Erkrankungen (156) oder Therapien und Nierenerkrankungen (157) können das Risiko eines komplikativen COVID-19-Verlaufes ebenfalls erhöhen.

In einer retrospektiven Kohortenstudie erhöhte eine Schwangerschaft das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen nach den Kriterien der World Health Organization Ordinal Scale for Clinical Improvement (aRR 3,59; 95 % KI 1,49-7,01) und des Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (aRR 5,65; 95 % KI 1,36-17,31) (142).

Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete ebenfalls eine Häufung schwerer Infektionen (RR 3,38; 95 % KI 1,63-7,01) und Notwendigkeit der Intensivtherapie (RR 5,04; 95 % KI 3,13-8,10) im Rahmen der Schwangerschaft (55).

In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie wirkte sich die Schwangerschaft ebenfalls signifikant auf den klinischen Schweregrad von COVID-19 aus, und dieser Effekt war bei schwangeren Frauen mit einer Schwangerschaftsdauer von mehr als 20 Wochen stärker ausgeprägt ( $p < 0,001$ ). Die Raten der Sauerstoffunterstützung (10,1 % vs. 4,8 %;  $p \leq 0,001$ ), der Aufnahme in die Intensivstation (3,2 % vs. 0,6 %;  $p = 0,009$ ), des Vorhandenseins von Fieber (12,8 % vs. 4,4 %;  $p < 0,001$ ), der Tachypnoe (7,0 % vs. 2,4 %;  $p = 0,003$ ) und der Tachykardie (16,0 % vs. 1,9 %;  $p < 0,001$ ) waren bei schwangeren Frauen signifikant häufiger als bei nicht schwangeren Frauen. Die Schwangerschaft stand in starkem Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer Sauerstoffunterstützung (RR 2,13; 95 % KI 1,25-3,60) und der Einweisung auf die Intensivstation (RR 5,1; 95 % KI 1,57-16,53) im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen. Etwa 14,4 % der schwangeren Frauen wiesen Komorbiditäten auf. Sechzig der 188 schwangeren Frauen (31,9 %) gebaren während der SARS-CoV-2-Infektion, 11 (18,3 %) vaginal und 49 (81,7 %) per Kaiserschnitt. Von diesen 60 Entbindungen ereigneten sich 40 (66,7 %)  $< 37$  SSW.

***Das Risiko intensivmedizinischer Versorgungsnotwendigkeit COVID-19-erkrankter Schwangerer ist erhöht.*** Es wird zwischen 3 und 31,3 % berichtet (26, 40, 42, 43, 138, 140, 141, 150, 158-162). Dies bedeutet eine offenbar kohortenunabhängige Risikoerhöhung im Vergleich zu COVID-19-erkrankten, nicht-schwangeren Frauen von RR 1,6 (95 % KI 1,3-1,9) (127); OR 1,62 (95 % KI 1,33 – 1,96) (149); OR 1,62 (95 % KI 1,33 - 1,96) (163) für die Aufnahme auf eine Intensivstation. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für Alter, zugrundeliegende Vorerkrankungen und Ethnizität erhalten (aRR 1,5; 95 % KI 1,2 - 1,8) (127). Auch neuere Studien berichten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung von Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu nicht-schwangeren COVID-19-Patientinnen:

- CDC (USA) aRR 3,0; 95 % KI 2,6-3,4 (128)
- Mexico OR 2,25; 95 % KI 1,86-2,71 (164)
- New York aOR 5,2; 95 % KI 1,5–17,5 (165)
- Frankreich 11,08 % vs. 2,38 %,  $p=0,024$  (166)

Das **Risiko einer invasiven Beatmungsnotwendigkeit COVID-19-erkrankter Schwangerer** ist erhöht. Es wird mit 3 - 14 % angegeben (140, 141, 150, 158). Dies bedeutet eine Risikoerhöhung im Vergleich zu COVID-19 erkrankten nicht-schwangeren Frauen von ebenfalls offenbar kohortenunabhängig RR 1,9; 95 % KI 1,4 - 2,6 (127) bzw. 1,88; 95 % KI 1,36 to 2,60

(149) für eine invasive Beatmungsnotwendigkeit. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für Alter, zugrundeliegenden Vorerkrankungen und Ethnizität erhalten (aRR 1,7; 95 % KI 1,2 – 2,4) (127). Als Risikofaktoren einer intensivmedizinischen Therapie-notwendigkeit (RR 4,21; 95 % KI 1,06 – 16,72) und Beatmungsnotwendigkeit (RR 4,48; 95 % KI 1,40 – 14,37) (149) wurden präexistente Komorbiditäten ( $p < 0,05$ ) und ein mütterliches Alter  $> 35$  Jahren ( $p < 0,01$ ) (158) berichtet.

Auch neuere Studien berichten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung von Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu nicht-schwangeren COVID-19-Patientinnen:

- CDC (USA) aRR 2,9; 95 % KI 2,2-3,8 (ECMO aRR 2,4; 95 % KI 1,5-4,0) (128)
- Frankreich Sauerstofftherapie: 36,04 % vs 17,24 %,  $p=0,006$   
Intubation: 10,16 % vs 1,67 %,  $p=0,022$  (166)

Die **Mortalitätsrate schwangerer Frauen** mit COVID-19 im Vergleich zu nicht-schwangeren Gleichaltrigen schien initial nicht generell erhöht (RR 0,8; 95 % KI 0,5 - 1,3) (127) und beträgt zwischen 0,1 und 5,6 % (42, 127, 138, 141, 149, 159, 160, 167). Neuere Untersuchungen berichten heterogen von erhöhten Sterblichkeitsraten von Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu nicht-schwangeren COVID-19-Patientinnen:

- CDC (USA) 1,5 gegenüber 1,2 pro 1000; aRR 1,7; 95 % KI 1,2-2,4 (128)
- Mexico OR 1,84; 95 % KI 1,30-2,61 (164)
- Washington State 1250 pro 100.000 (95 % KI 257–3653)  
13,6-fach erhöht (95 % KI 2,7–43,6) (148)

Kleinere Einzelkohorten berichten mitunter äquivalente oder teils niedrigere Sterblichkeitsraten infizierter Schwangerer im Vergleich zu Nicht-Schwangeren. Ein Review berichtet eine Mortalitätsrate von 11,3 % (9,6-13,3) (38). Im Vergleich Schwangerer mit und ohne COVID-19 in einer US-amerikanischen Untersuchung zeigte sich eine niedrige, jedoch signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate für Schwangere mit COVID-19 (141 pro 100 000, 95 % KI 65–268) als ohne COVID-19 (5 pro 100 000, 95 % KI 3,1–7,7) (168).

Das PAN-COVID-Register erfasste vermutete oder bestätigte COVID-19 in jedem Stadium der Schwangerschaft (im Vereinigten Königreich und in zehn anderen Ländern), und das AAP SONPM-Register erfasste mütterliche COVID-19 zum Zeitpunkt der Geburt (14 Tage vor bis 3 Tage nach der Geburt). Mütterliche Sterblichkeit war in beiden Registern selten: Sie trat bei 3 von 651 (0,46 %) der Frauen mit bestätigter COVID-19 im PAN-COVID-Register und bei 5 von 2.398 Frauen mit COVID-19 (0,21 %) im AAP SONPM-Register auf. Diese Müttersterblichkeitsraten sind damit als höher einzuschätzen als die zuvor in diesen Bevölkerungsgruppen verzeichneten Müttersterblichkeitsraten (AAP SONPM-Register 167 pro 100.000) für Frauen, die zum Zeitpunkt der Geburt an COVID-19 erkrankt sind), verglichen mit einer Prä-COVID-Rate von 17,3 pro 100 000 in den USA) (169). Das britische UKOSS-Register berichtet eine Müttersterblichkeitsrate von 2,2 pro 100.000 (95 % KI 0,9-4,3) (42, 122). Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1.424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete ebenfalls eine erhöhte Müttersterblichkeit (RR, 22,3; 95 % KI, 2,88-172) (55).

Maternale Todesfälle werden gehäuft in Verbindung mit präexistenten Komorbiditäten, wie Adipositas, Diabetes mellitus, Asthma oder bei fortgeschrittenem maternalem Alter berichtet (138, 170). Führende COVID-19-spezifische maternale Todesursachen sind hierbei das akute respiratorische Distress-Syndrom (ARDS) und die schwere Pneumonie, sowie thrombembolische Ereignisse (170). Als Risikofaktoren erhöhter mütterlichen Mortalität im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion werden 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) diskutiert (149). Eine mexikanische Registerstudie beschreibt folgende Risikofaktoren maternaler Mortalität: mütterlichen Alters (OR 1,07; 95 % KI 1,06–1,07), Diabetes mellitus (OR 3,50; 95 % KI 3,16 – 3,88), Adipositas (OR 1,90; 95 % KI 1,74 – 2,07), Hypertonus (OR 1,95; 95 % KI 1,76 – 2,17), Immunsuppression (OR 2,07; 95 % KI 1,77 – 2,41), Asthma bronchiales (OR 2,44; 95 % KI 1,93 – 3,10) sowie chronische Nierenerkrankungen

(OR 7,63; 95 % KI 6,47 – 8,99) (164). Eine Auswertung des brasilianischen Surveillance Systems ergab nach multivariater logistischer Regression als Risikofaktoren mütterlichen Versterbens einen postpartalen Beginn des ARDS, Adipositas, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen als Risikofaktoren (171). Ein Review unter der Fragestellung der Mortalität der Mütter im Rahmen von COVID-19 beschreibt, dass Übergewicht (RR 2,48; 95 % KI 1,41-4,36) oder bereits eine Komorbidität das Risiko einer intensivmedizinischen Betreuung und des Versterbens erhöhen (RR 2,26; 95 % KI 1,77-2,89) (153). Eine retrospektive Kohortenstudie (22.493 weibliche COVID-19-Patientinnen, davon 1.609 Schwangere) berichtet, dass im untersuchten Kollektiv eine Schwangerschaft ein erhebliches zusätzliches Morbiditätsrisiko, aber keinen Unterschied in der Sterblichkeit bedingte (172).

***Schwangere Frauen sollten als Hochrisikogruppe betrachtet werden, da sie ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen und ungünstige Schwangerschaftsergebnisse haben. Von einer erhöhten Mortalität muss derzeit ausgegangen werden.***

Mit Stand 03.09.2021 wurden in Deutschland gemäß IfSG 9.536 COVID-19-Fälle in der Schwangerschaft gemeldet. Darunter wurden neun Todesfälle im mütterlichen Alter zwischen 25 und 42 Jahren berichtet: sieben Fälle im dritten Trimenon, zwei Fälle im zweiten Trimenon; sieben Fälle mit Nachweis der Alpha-Variante (B.1.1.7), ein Fall mit Nachweis der Delta-Variante (B.1.617.2) und ein Fall ohne Angabe zur Virus-Variante; zwei Fälle mit der Angabe Risikofaktor Diabetes mellitus und zwei Fälle mit Risikofaktor Lungenerkrankung (1).

Nach Angaben des deutschen CRONOS-Registers, in dem mit Stand 21.08.2021 (1) bereits 2.803 SARS-CoV-2-positive Schwangerschaften dokumentiert sind, traten in 1:25 Fällen (104/2.803, 3,7 %) schwere Verläufe (definiert über den intensivmedizinischen Überwachungsbedarf) auf (4 Fälle vor der 20. SSW, 100 Fälle nach der 20. SSW entsprechend 6,9 %). Davon benötigten 47 (1,6 %) der Patientinnen eine Atemunterstützung (bezogen auf Erkrankte >20 SSW 3,1 %) (44). Bezogen auf das Gesamtkollektiv in CRONOS starben 4 Frauen (0,14 %), was in den Kontext international publizierter Daten passt (24). Die Müttersterblichkeit in Deutschland lag zum Vergleich 2016 bei 2,9 auf 100.000 Frauen (0,003 %) (173).

Während des jüngsten Anstiegs von COVID-19-Erkrankungen in den USA und in Verbindung mit der Delta-Variante wurde eine erhöhte Morbidität in der Schwangerschaft beobachtet, insbesondere in einer mit Impfungen unterversorgten schwangeren Bevölkerung. Jüngste Trends zeigen, dass mit der zunehmenden Zahl der Fälle auch der Anteil der Fälle, die eine

Krankenhauseinweisung erfordern, steigt (174). Eine SARS-CoV-2-Infektion während der Alpha- und Delta-dominanten Perioden in Großbritannien war auch in einer prospektiven Kohortenstudie mit multivariater logistischer Regression mit einem schwereren Infektionsverlauf und schlechteren Schwangerschaftsausgängen verbunden als eine Infektion mit dem Wildtyp (175).

### Symptomatik der SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft

- Ein relevanter Anteil der SARS-CoV-2-Infektionen in der Schwangerschaft verläuft asymptomatisch.
- Die Symptomatik ist bei Schwangeren prinzipiell vergleichbar zu Nicht-Schwangeren im gebärfähigen Alter.
- Persistierende Symptome und Folgeerscheinungen können auftreten.

Die Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion sind bei Schwangeren prinzipiell vergleichbar zu Nicht-Schwangeren im gebärfähigen Alter (36, 42, 176), weisen jedoch eine große klinische Variationsbreite auf (177). Im Rahmen einer großen App-basierten Erhebung in UK, Schweden und den USA unterschieden sich Schwangere und nicht schwangere Frauen, die positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet wurden, nicht im Schweregrad des Krankheitsbildes, außer bei gastrointestinalen Symptomen (178). Bei Schwangeren war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie getestet wurden, obwohl sie weniger Symptome angaben. In Screeninguntersuchungen wurde wiederholt ein relevanter Anteil asymptomatischer Schwangerer mit positivem SARS-CoV-2-Nachweis identifiziert (179), die Prävalenz variiert jedoch lokal in Abhängigkeit des Infektionsgeschehens stark (< 1 bis knapp 90 %) (180-184).

Ein Großteil infizierter Schwangerer ist Screeninguntersuchungen zufolge asymptomatisch: Im PregCOV-19 Living Systematic Review wurden ca. 74 % (95 % KI 51-93) asymptomatische infizierte Schwangere (149), in einer weiteren US-amerikanischen Screening-Untersuchung 86 % asymptomatische Schwangerer bei Aufnahme zur Geburt berichtet (185).

Im Erkrankungsfall werden meist (65-86 %) milde bis moderate Symptome beschrieben (42, 136, 138, 161, 167, 186). Symptomatische Infektionen werden bei Frauen im dritten Trimester der Schwangerschaft signifikant häufiger berichtet als bei Frauen im ersten Trimester der Schwangerschaft. Die Seroprävalenz war bei Frauen im ersten Trimester der Schwangerschaft

und bei Frauen im dritten Trimester ähnlich, was auf ein ähnliches Infektionsrisiko schließen lässt, aber der Anteil der Frauen mit Symptomen und der Anteil der Frauen, die stationär behandelt wurden, waren in der Gruppe des dritten Trimesters höher als in der Gruppe des ersten Trimesters (187).

Die häufigsten Symptome bei SARS-CoV-2 infizierten Schwangeren sind Husten und Fieber (149, 188), wobei diese jedoch im Vergleich zu Nicht-Schwangeren seltener auftreten (137). Im deutschen CRONOS-Register finden sich 26,8 % asymptomatische Frauen (44). Eine Übersicht der Symptommhäufigkeiten (Stand 21.08.2021) innerhalb des Registers gibt Tabelle 1.

Eine ähnliche Symptommhäufigkeit berichtete das PRIORITY (Pregnancy CoRonavirus Outcomes RegIsTry) - Husten (20 %), Halsschmerz (16 %), Myalgie (12 %) und Fieber (12 %). Von den 594 eingeschlossenen Schwangeren konnte bei einer von vier Frauen persistente Symptome nach 8 oder mehr Wochen nach Symptombeginn nachgewiesen werden (189). Derzeit ist jedoch unklar, ob sich eine Schwangerschaft auf den Anteil der Frauen auswirkt, die nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion länger anhaltende Anzeichen und Symptome entwickeln (sogenanntes Long-COVID oder Zustand nach COVID-19).

Auch in einer Metaanalyse zeigten schwangere Frauen die gleichen Symptome von COVID-19 wie nicht schwangere erwachsene Patienten. Fieber (Schwangere: 75,5 %; Nicht-Schwangere: 74 %) und Husten (Schwangere: 48,5 %; Nicht-Schwangere: 53,5 %) waren die häufigsten Symptome in beiden Gruppen, gefolgt von Myalgie (26,5 %) und Frösteln (25 %) bei Schwangeren. Husten (OR 0,7; 95 % KI 0,67-0,75), Müdigkeit (OR 0,58; 95 % KI 0,54-0,61), Halsschmerzen (OR 0,66; 95 % KI 0,61-0,7), Kopfschmerzen (OR 0,55; 95 % KI 0,55-0,58) und Durchfall (OR 0,46; 95 % KI 0,4-0,51) wurden in diesem Review als weniger wahrscheinlich im Vergleich zu nicht schwangeren erwachsenen Patienten beschrieben (38).

Tabelle 1: Symptome der COVID-19 Erkrankung in der Schwangerschaft entsprechend der Häufigkeit ihres Berichtes im CRONOS-Register (Stand 21.08.2021) (44)

| Symptom     | Häufigkeit |
|-------------|------------|
| Fieber      | 24,5 %     |
| Husten      | 41,3 %     |
| Dyspnoe     | 31,7 %     |
| Halsschmerz | 25,9 %     |
| Fatigue     | 35,8 %     |
| Diarrhoe    | 5,7 %      |



|                              |        |
|------------------------------|--------|
| Myalgie                      | 24,9 % |
| Unwohlsein                   | 41,3 % |
| Nasale Obstruktion           | 27,8 % |
| Brustschmerz                 | 8,5 %  |
| Kopfschmerz                  | 26,9 % |
| Geruchs-/Geschmacksstörungen | 32,9 % |
| Auswurf                      | 6,1 %  |
| Übelkeit/Erbrechen           | 7,4 %  |

Abgesehen von den häufigen oder typischen Symptomen können auch einzelne oder diskrete Beschwerden, wie eine isolierte Enteritis (190) oder Hautveränderungen (191-193), Folge einer SARS-CoV-2-Infektion sein.

Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1.424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete, dass Fieber und Kurzatmigkeit über eine beliebige Dauer mit einem erhöhten Risiko für schwere mütterliche Komplikationen (RR 2,56; 95 % KI 1,92-3,40) und neonatale Komplikationen (RR 4,97; 95 % KI 2,11-11,69) verbunden war (55). Eine Kohortenstudie an 1.219 Schwangeren in den USA zeigte, dass im Vergleich zu schwangeren Patientinnen mit einer SARS-CoV-2-Infektion ohne Symptome bei Patientinnen mit schwerem bis kritischer COVID-19-Erkrankung, nicht aber bei solchen mit leichtem bis mittelschwerem Verlauf, ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen bestand (20).

## Komplikationen in der Schwangerschaft

- Die symptomatische COVID-19 ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (2 - 3-fach) assoziiert.
- Abgesehen vom Frühgeburtsrisiko gibt es keine Hinweise für einen schädigenden Einfluss auf den Fetus oder das neonatale Outcome. Eine Häufung von Fehlgeburten oder Fehlbildungen ist bislang nicht berichtet worden.
- Die SARS-CoV-2-Infektion geht mit einem 1,5 - 4-fach erhöhtem Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen einher.
- Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes ist erhöht.

Asymptomatisch infizierte Schwangere wiesen in einer vergleichenden Untersuchung zu SARS-CoV-2-negativen Schwangeren keine Unterschiede im mütterlichen geburtshilflichen oder neonatalen Outcome auf, mit Ausnahme der erhöhten Rate eines vorzeitigen Blasensprungs am Termin (adjustiertes OR 1,88; 95 % KI 0,13–3,11;  $p = 0.015$ ) und der NICU-Aufnahme (9 % infiziert vs. 1,6 % nicht infiziert, OR 4,48 95 % KI 1,73–11,55;  $p = 0,001$ ) (194).

Fehlgeburten traten während der SARS-CoV-2-Pandemie bisher nicht häufiger auf (36, 195–197). In zwei aktuellen multinationalen Kohortenstudien von Schwangeren mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion liegt die Fehlgeburtenrate bei 2,3 % (120) bzw. 2,2 % (140). Eine Fall-Kontroll-Studie an 225 Frauen im ersten Trimenon (10,2 % SARS-CoV-2-positiv) konnte im Vergleich der kumulativen Häufigkeit keinen Unterschied in der Abortrate feststellen (OR 1,28; 95 % KI 0,53–3,08) (198).

### **Fehlbildungen**

Die Nackentransparenzdicke im Ersttrimesterscreening unterschied sich in einer Kohortenstudie nicht signifikant zwischen Schwangeren mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion in der Frühschwangerschaft, und es gab kein signifikant erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsverlust bei Frauen mit SARS-CoV-2-Infektion im ersten Trimester (199). Trotz mehr als 100 Millionen bestätigter COVID-19-Infektionen weltweit wurde bisher kein Anstieg der Inzidenz von angeborenen Anomalien verzeichnet. Auch Woodworth *et al.* verzeichneten keine Häufung von Fehlbildungen (200). Langfristige Nachuntersuchungen von Kindern nach SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft liegen noch nicht vor. Angriffspunkte des SARS-CoV-2-Spike-Proteins in der fetalen Gehirnentwicklung werden diskutiert (201). Eine Nachuntersuchung von Säuglingen deutet auf eine Insuffizienz des olivocochleären efferenten Systems hin, weshalb die Cochlea-Funktionen im TEOAE-Screening untersucht werden sollte (202).

### **Plazentainsuffizienz und Fetale Wachstumsrestriktion**

Beobachtungen vormaliger SARS- und MERS-Infektionen, in deren Rahmen bis zu zwei Drittel der Schwangerschaften von einer FGR betroffen waren, ließen zu Pandemiebeginn Befürchtungen vor Häufungen von Plazentainsuffizienz und Wachstumsrestriktion aufkommen. In ersten COVID-19 Fallserien wurden Fälle fetaler Wachstumsrestriktionen berichtet (203).

In histologischen Untersuchungen (12) COVID-19-erkrankter Schwangerer wurden postpartal Hinweise uteroplazentarer vaskulärer Malperfusion, einschließlich akuter und chronischer

intervillöser Inflammation, fokaler avaskulärer Villitis sowie Thromben in fetalen Gefäßen der Chorionplatte und von Stammvilli gefunden (184, 204-206). Ein Review berichtet sowohl fetale (35,3 %; 95 % KI 27,7-43,0 %) als auch maternale (46 %; 95 % KI 38-54 %) vaskuläre Malperfusionszeichen mit Hinweisen für intraplazentare Inflammation (Villitis 8,7 %, Intervillositis 5,3 %, Chorioamnionitis 6 %), bei jedoch nur 21 % SARS-CoV-2 Positivität der Plazenten (207). Maternale vaskuläre Malperfusionszeichen (208) sowie Mikrokalzifikation und Fibrinthromben, scheinen dabei die Hyperkoagulabilität (209) im Rahmen der Infektion zu reflektieren. Plazenten nach SARS-CoV-2-Infektion der Mutter weisen neben thrombotischen und mikrovaskulären Veränderungen (210) auch erhöhte ACE2-Konzentration auf. Eine solche subklinische plazentare Dysfunktion ist wiederholt beschrieben worden (211). Die zugrundeliegende Untersuchung folgert, dass SARS-CoV-2 mit einer Immunaktivierung an der mütterlich-fötalen Schnittstelle verbunden ist, selbst wenn keine lokale Virusinvasion nachweisbar ist (212).

Auch wenn solche histomorphologischen Veränderungen nicht universell nachweisbar sind (206, 213), und nicht klar ist, ob die beschriebenen plazentaren Läsionen durch COVID-19 bedingte Koagulopathie, Endotheliitis, Hypoxie im Rahmen exazerbierter maternaler Erkrankung, direkter viraler plazentarer Infektion oder einer Kombination dieser Möglichkeiten verursacht wird, ist eine plazentare Unterversorgung im Rahmen einer maternalen COVID-19 Infektion derzeit nicht auszuschließen.

Bisher gibt es jedoch keine systematischen Hinweise darauf, dass eine fetale Wachstumsrestriktion eine Folge der SARS-CoV-2-Infektion oder von COVID-19 ist. Eine Metaanalyse zeigte jedoch eine erhöhte Rate von Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht (LBW) (OR 9; 95 % KI 2,4-30) und einer Frühgeburtlichkeit/Frühgeburt (OR 2,5; 95 % KI 1,5-3,5) bei COVID-19 (38). Die Metaanalyse von Wei et al. berichtete eine Assoziation zwischen einer schweren COVID-19-Erkrankung und dem Auftreten von Low-Birth-Weight Geburten (OR 1,89; 95 % KI 1,14 – 3,12) (154). Das CRONOS-Register verzeichnet Stand 21.08.2021 12,3 % FGR-Feten (44).

Eine akute SARS-CoV-2-Plazentitis hingegen scheint eine seltene Komplikation einer mütterlichen COVID-19-Infektion zu sein, trägt jedoch das Potenzial einer erheblichen plazentaren Schädigung und einer konsekutiven Gefährdung des Feten (212, 214).

Das Auftreten einer Intervillositis und Trophoblastennekrose scheint zudem ein Risikofaktor für

die Plazentainfektion mit SARS-CoV-2 sowie für die mütterlich-fötale Virusübertragung zu sein und deutet auf einen möglichen Mechanismus hin, durch den das Coronavirus die mütterlich-fötale Schnittstelle durchbrechen kann (215).

SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft ist mit einer erhöhten Präeklampsie-Prävalenz (ca. 5,9 % bis 10,5 %) assoziiert (138, 160, 216). Im Vergleich zu gematchten nicht-schwangeren SARS-CoV-2 positiven Frauen berichtet eine schwedische Arbeit ein erhöhtes Präeklampsierisiko von RR 1,84 (95 % KI 1,004-3,36) für Schwangere mit SARS-CoV-2. Eine bevölkerungsbasierte britische Erhebung beschreibt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie/Eklampsie bei SARS-CoV-2-Positivität im Vergleich zu SARS-Cov-2-negativen Schwangeren (aOR 1,55; 95 % KI 1,29-1,85) (119). Die prospektive multinationale Kohortenstudie des INTERCOVID wies ein höheres relatives Risiko für eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom bei SARS-CoV-2-positiven im Vergleich zu negativen Schwangeren aus (RR 1,76; 95 % KI: 1,27- 2,43) (217). Die Metaanalyse von Wei et al. beschreibt eine Assoziation zwischen einer COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Präeklampsie (OR 1,33; 95 % KI 1,03 - 1,73), mit Betonung im Falle eines schweren COVID-19-Verlaufes (OR 4,16; 95 % KI 1,55 - 11,15) (154). Die INTERCOVID-Analyse von Villar et al. berichtet auch bei asymptomatischer Infektion eine Häufung von Präeklampsien (RR 1,63; 95 % KI 1,01 - 2,63) (55). Eine populationsbasierte britische Kohortenstudie (342.080 Schwangere, von denen 3.527 eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen) berichtete ein erhöhtes Risiko einer Präeklampsie oder Eklampsie (aOR 1,55; 95 % KI 1,29-1,85;  $p < .001$ ) (119). Eine große, longitudinale, prospektive Assoziationsstudie (43 Institutionen, 18 Länder, 2.148 Schwangere, davon 715 (33,2 %) mit COVID-19) zeigte nach Adjustierung für soziodemografische Faktoren und Bedingungen, die sowohl mit COVID-19 als auch mit Präeklampsie assoziiert sind, dass das Risikoverhältnis für Präeklampsie bei allen Frauen (RR 1,77; 95 % KI 1,25-2,52) und speziell bei Nulliparae (RR 1,89; 95 % KI 1,17-3,05) bei COVID-19 signifikant erhöht ist (217).

Die berichteten kardiovaskulären Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion lassen dabei eine signifikante Wirkung des Virus auf das mütterliche Gefäßsystem vermuten (218). Ebenso können inflammatorische Veränderungen bei COVID-19-Erkrankung mit hypoxischen Veränderungen in der Plazenta und einem sich entwickelnden präeklampsischen Zustand assoziiert sein (219). Kürzlich wurden gemeinsame Merkmale (Zytokinsturm) zwischen den schwersten Formen der COVID-19-Krankheit und der Präeklampsie als pathophysiologischer Mechanismus festgestellt (220).

SARS-CoV-2-positive Patientinnen wiesen in einer retrospektiven Untersuchung im Vergleich zu SARS-CoV-2-negativen Patientinnen signifikant höhere Raten von Schwangerschaftshypertonie (9,0 vs. 3,6 %;  $p < 0,001$ ) und Präeklampsie (3,6 vs. 1,3 %;  $p = 0,034$ ) auf. Der Schweregrad der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung unterschied sich jedoch nicht (221). Frühe SARS-CoV-2-Infektionen sind mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen assoziiert, selbst wenn unterschiedliche Expositions- und Entbindungszeiten berücksichtigt werden. Eine Infektion kurz vor der Entbindung scheint hingegen nicht mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung assoziiert (222). Allerdings sind auch komplikative Verläufe hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen im Zusammenhang mit COVID-19 berichtet worden (223). Bei oder nach Infektion mit SARS-CoV-2 sollte daher zu regelmäßigen RR-Messungen sowie Ausschluss präeklamptischer Symptome geraten werden.

Bei schwerer COVID-19-Pneumonie in der Schwangerschaft wird das Erscheinungsbild des sogenannten „Preeclampsia-like Syndromes“ diskutiert. Unauffällige biophysikalische (Doppler-Ultraschall) sowie biochemische (sFLT-1/PlGF) Parameter sprechen dafür, dass eine schwere Coronavirus-Erkrankung Symptome hervorrufen kann, die denen einer Präeklampsie ähneln, ohne dass eine gestörte Plazentation vorliegt (224, 225). Zytokinstürme werden als pathophysiologische Grundlage angenommen (226).

Die Frühgeburtenraten bei COVID-19-erkrankten Schwangeren variieren je nach Studie zwischen 6 % und 39 % (137, 141, 149, 159, 162, 167, 227, 228). Damit ist die im Vergleich zu nicht-infizierten Schwangeren erhöht OR 3,01; 95 % KI 1,16 - 7,85 (163). Die Raten von Frühgeburten waren in den US-Studien (12 %) im Vergleich zu chinesischen (17 %) und europäischen Studien (19 %) am niedrigsten. Nach Angaben des deutschen CRONOS-Register mit Stand 21.08.2021 wurden 182 Frühgeburten ( $> 22+0$  und  $< 37+0$  SSW) verzeichnet (44), entsprechend 21 % aller registrierten Entbindungen im Kollektiv (1).

In einer retrospektiven Querschnittsstudie (New York) zeigte sich die Frühgeburtenrate während eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion bei Frauen, die in der frühen Frühgeburtsperiode (23+0 bis 33+6 SSW) diagnostiziert wurden, signifikant niedriger als bei Frauen, die in der späten Frühgeburtsperiode (34+0 bis 36+6 SSW) diagnostiziert wurden (7/36 [19,4 %] vs. 18/29 [62 %],  $p = 0,001$ ) (213).

Ob die berichteten Frühgeburtsraten iatrogen durch kritischen maternalen Zustand bedingt sind oder aber spontane Frühgeburten darstellen, ist in den frühen Fallserien nicht ausreichend

differenziert worden (229). Im PregCOV-19 Register wird von einem iatrogenen Anteil von bis zu 94 % der Frühgeburten (bei einer beobachteten Frühgeburtenrate von 17 %) berichtet (149). Gemäß systematischer Reviews (149, 158) wird bei an COVID-19 erkrankten Schwangeren keine erhöhte Rate an spontanen Frühgeburten beobachtet, der Anteil anderweitiger Frühgeburten ist jedoch größer.

Die Auswertung der ersten britischen UKOSS-Registerdaten (42) zeigt eine Frühgeburtsrate von 27 % (47 % iatrogen aufgrund mütterlicher Beeinträchtigung, 15 % iatrogen aufgrund fetaler Beeinträchtigung). Eine aktualisierte Auswertung berichtet von 19 % Frühgeburten bei Frauen mit symptomatischer COVID-19 und 9 % bei asymptomatischer COVID-19. Im Vergleich zu einer historischen Kohorte schwangerer Frauen ohne SARS-CoV-2 war bei schwangeren Frauen mit symptomatischer COVID-19 die Wahrscheinlichkeit einer Entbindung vor der 32. SSW (aOR 3,98; 95 % KI 1,48-10,70) und vor der 37. SSW (aOR 1; 95 % KI 1,23-2,85) erhöht (122). Die Analyse des Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network (SET-NET) in der USA von 3.912 Lebendgeburten zeigte, dass der Anteil der Frühgeburten (< 37. SSW) mit 12,9 % etwas über dem Durchschnitt der amerikanischen Bevölkerung von 10,2 % liegt (200). Eine Metaanalyse zeigte eine erhöhte Frühgeburtsrate (OR 2,5; 95 % KI 1,5-3,5) bei schwangeren Frauen mit COVID-19 im Vergleich ohne COVID-19 (38). Die Metanalyse von Wei et al. beschreibt eine Assoziation von COVID-19 in der Schwangerschaft und Frühgeburten (OR 1,82; 95 % KI 1,38- 2,39), v.a. bei schwerem COVID-19-Verlauf (OR 4,29; 95% KI 2,41-7,6) (154). Eine Auswertung der multinationalen INTERCOVID Kohortenstudie (706 Schwangere mit COVID-19 im Vergleich mit 1.424 Schwangeren ohne COVID-19) berichtete ebenfalls eine Häufung von Frühgeburten (RR 1,59; 95 % KI 1,30-1,94) und medizinisch indizierten Frühgeburt (RR 1,97; 95 % KI, 1,56-2,51) (55).

In einer prospektiven multivariaten Analyse erhöhte eine SARS-CoV-2-Infektion die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (34 vs. 51, 13,8 % vs. 6,7 %; aOR 2,12, 95 % KI 1,32-3,36,  $p = 0,002$ ), wobei iatrogene Frühgeburten bei infizierten Frauen häufiger (4,9 % vs. 1,3 %,  $p = 0,001$ ) und das Auftreten spontaner Frühgeburten ähnlich war (6,1 % vs. 4,7 %) (230). Auch das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung am Termin (39 vs. 75, 15,8 % vs. 9,8 %; aOR 1,70, 95 % KI 1,11-2,57,  $p = 0,013$ ) und die Aufnahme in die neonatale Intensivstation (23 vs. 18, 9,3 % vs. 2,4 %; aOR 4,62, 95 % KI 2,43-8,94,  $p < 0,001$ ) war erhöht. Eine populationsbasierten britischen Kohortenstudie (342.080 Schwangere, von denen 3.527 eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen) berichtete mehr Frühgeburten (aOR 2,17; 95% KI 1,96-2,42;  $p < .001$ ) bei Frauen mit

SARS-CoV-2-Infektion (119).

In den bisherigen COVID-19 Fallserien und -berichten werden vereinzelt vermehrte intrauterine Fruchttode berichtet (203, 231). Eine britische Veröffentlichung verzeichnet ansteigende Raten an Totgeburten (11, 5 vs. 4,1 per 1.000 Geburten) im Vergleich zu präpandemischen Zeiträumen (232). Eine andere Untersuchung zeigte ebenfalls einen Anstieg der IUFT-Raten während der COVID-19-Pandemie: 26 Patientinnen in der COVID-Kohorte (23,7 pro 1.000 Geburten) wurden mit IUFT diagnostiziert, gegenüber 9 Patientinnen in der Prä-COVID-Kohorte (8,1 pro 1.000 Geburten),  $p = 0,004$ . Späte IUFT ( $> 28$  SSW) waren in der COVID-Gruppe signifikant höher (15,5 gegenüber 3,6 pro 1.000 Geburten,  $p = 0,004$ ) (233). Eine populationsbasierte britische Kohortenstudie (342.080 Schwangere, von denen 3.527 eine bestätigte SARS-CoV-2- Infektion aufwiesen) berichtete mehr fetale Todesfälle (aOR 2,21; 95 % KI, 1,58-3,11;  $p < .001$ ). Eine Studie eines Londoner Krankenhauses zeigte einen Anstieg der Totgeburtenrate während der Pandemie ( $n = 16$ ; 9,31 pro 1.000 Geburten) im Vergleich zu der Zeit vor der Pandemie ( $n = 4$ , 2,38 pro 1.000 Geburten;  $p = 0,01$ ) (119). Dieses Ergebnis konnte in größeren Studien jedoch nicht reproduziert werden. Im PregCOV-19 Register zeigte sich ebenfalls, dass die Totgeburten- und Neugeborenensterblichkeitsraten bei Frauen mit COVID-19 nicht erhöht waren (149).

Nach Angaben des deutschen CRONOS-Register mit Stand 21.08.2021 wurden 15 Totgeburten (nach 22+0 SSW) verzeichnet (1).

In einer Metaanalyse waren die Inzidenz des intrauterinen fetalen Todes und Todesfälle bei Neugeborenen bei SARS-CoV-2-Positivität bei der Aufnahme in die Geburtsklinik ähnlich hoch wie bei Schwangeren, die negativ getestet wurden (234). Die Metaanalyse von Wei et al. beschreibt hingegen eine Assoziation von COVID-19 in der Schwangerschaft und Totgeburten (OR 2,11; 95 % KI 1,14 – 3,90) (154).

### **Psychosoziale Belastungen durch die Pandemie und Containmentmaßnahmen**

Zunehmende psychosoziale Belastungen von Schwangeren während der SARS-CoV-2 Pandemie mit teils höheren Raten der psychologischen Folgen im Vergleich der Zahl klinisch vom Virus betroffenen Patientinnen sind vielfältig berichtet worden (235-238), u.a.:

- Depressionen (239-242)
- Angst (239, 240, 243-246)
- Einsamkeit (239)

- Stress (240, 245, 247)
- Häusliche Gewalt (248, 249)
- Essstörungen (250)
- Schwangerschaftsbezogene Ängste (250)

Die Prävalenz von Angstzuständen und Depressionen bei schwangeren Frauen hat während der COVID-19-Epidemie deutlich zugenommen. In einer Metaanalyse betrug die Gesamtprevalenz von Angstzuständen bei Schwangeren während der COVID-19-Pandemie 42 % (95 % KI 26-57 %) und von Depressionen bei 25 % (95 % KI 20-31 %). Alter, wirtschaftlicher Status der Familie, soziale Unterstützung und körperliche Aktivität scheinen mit dem psychischen Gesundheitszustand der Schwangeren zu korrelieren (251). Ängste scheinen dabei ausgeprägter im dritten Trimenon im Vergleich zum ersten Trimenon ( $p = 0,045$ ) aufzutreten (252). Isolation, Quarantäne (253) und Trennung vom Partner (auch unter der Geburt) (254) werden bisweilen als traumatisch empfunden. Frauen, die schwanger sind, eine Fehlgeburt haben oder Gewalt in der Partnerschaft erleben, haben ein besonders hohes Risiko, während der Pandemie psychische Probleme zu entwickeln.

In einer Studie betrug die Prävalenz einer post-partalen Depression 6-12 Wochen nach der Geburt 30,0 %. Ein multivariates logistisches Regressionsmodell ermittelte folgende signifikante Einflussfaktoren: Frauen mit Migrationshintergrund, anhaltendes Fieber, geringe soziale Unterstützung, Bedenken wegen einer Ansteckung mit COVID-19 und bestimmte Vorsichtsmaßnahmen (255). Eine andere Untersuchung berichtet eine Häufigkeit postpartaler depressiver Symptome in der Pandemie von 56,9 % (256).

Eine Sensibilisierung für psychische Pathologien in Schwangerschaft und Wochenbett im Rahmen der Pandemie sowie mögliche Screeningmaßnahmen sind daher dringend erforderlich. Die frühzeitige Identifizierung von Frauen mit hohem Risiko ist wichtig, um die notwendige Versorgung zur Verringerung der Komplikationen im Zusammenhang mit der psychischen Belastung der Mutter zu gewährleisten (257).

Seit Beginn der SARS-CoV-2 Pandemie und den begleitenden Containment- und Lockdown-Maßnahmen ist auch eine Abnahme der schwangerschaftsspezifischen Notfallkonsultationen (z.T. bis zu 28,5 % (95 % KI 27,2 – 29,9) berichtet worden (258, 259). Schwangere sollten anhaltend ermutigt werden, sowohl Angebote im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge als auch



entsprechende Notfallhilfe wahrzunehmen. Dies gilt uneingeschränkt auch für die Empfehlungen der STIKO zur Impfung in der Schwangerschaft, mit besonderer Berücksichtigung von Influenza und Pertussis.

### **Thrombembolierisiko**

Bei schweren Verläufen von COVID-19 kann es schwangerschaftsunabhängig, angeregt durch eine endotheliale Dysfunktion und generalisierte Koagulopathie mit komplementinduzierten Thrombosen, zur Entwicklung einer systemischen Mikroangiopathie mit Thromboembolien kommen (22, 24, 32, 260-264). Diese können ein Multiorganversagen sowie andere lebensbedrohlichen Komplikationen bedingen. In einer US-Kohortenstudie (n = 1.219) waren Schwangere mit einer schweren COVID-19-Erkrankung in 5,7 % (8/141) häufiger von einem thromboembolischen Ereignis betroffen als schwangere Frauen mit einem moderaten (0,2 %; 1/499) oder asymptomatischen Verlauf (0 %; 0/579) (20). Anzumerken ist, dass bei 5 von 8 Schwangeren aus der Gruppe der schwer Erkrankten das Ereignis unter prophylaktischer Antikoagulation auftrat. In einem nicht nach COVID-19-Schweregrad unterteilten Kollektiv von Schwangeren, die zur Geburt hospitalisiert waren, lag die Prävalenz einer VTE bei 0,2 % (15/6.380) vs. 0,1 % (268/400.066) [aOR 3.43; 95 % KI 2,01 - 5,82] (168). Ein thromboembolisches Ereignis kann auch die Erstmanifestation einer COVID-19 Erkrankung in der Schwangerschaft darstellen (265-267). Fallberichte von Sinusvenenthrombose und Hypophysenapoplex wurden dokumentiert (268, 269).

In Abwesenheit evidenzbasierter Therapieregime zur VTE-Prophylaxe bei SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett kann zur Therapieinitiierung und -planung die S3-Leitlinie *Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19* (AWMF-Register-Nr. 113/001) (30) sowie die Publikation der Fachgruppe COVRIIN (270) am Robert Koch-Institut: Medikamentöse Therapie bei COVID-19 als Grundlage dienen. Die Schwangerschaft und das Wochenbett sind per se additive Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (271).

Die Empfehlung für nicht-Schwangere wird daher individuell um das jeweilige prä- bzw. peri- und postpartale VTE-Risiko adaptiert. Nach Entlassung aus stationärem Aufenthalt deuten Analysen bei nicht-Schwangeren auf ein niedriges Risiko für eine VTE hin (272, 273).

Die poststationäre Fortführung der NMH-Therapie über einen Zeitraum von mind. 10 Tagen ist in der Schwangerschaft und Wochenbett gängige Praxis und sollte erweitert werden bei

Vorliegen weiterer Risikofaktoren bis zum Abschluss des Wochenbetts (32).

Für die ambulante Betreuung kann zur individuellen VTE-Risikobewertung die Tabelle der RCOG Green Top Guideline 37a (274) (siehe Abbildung 2) herangezogen werden. Hier ist der Parameter „systemische Infektion“ integriert, wenn auch zum Zeitpunkt der Erstellung als SARS-CoV-2-Infektion nicht antizipierbar.

Abbildung 2: VTE-Risikoassessment nach (274)

### Appendix III: Risk assessment for venous thromboembolism (VTE)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• If total score <math>\geq 4</math> antenatally, consider thromboprophylaxis from the first trimester.</li> <li>• If total score 3 antenatally, consider thromboprophylaxis from 28 weeks.</li> <li>• If total score <math>\geq 2</math> postnatally, consider thromboprophylaxis for at least 10 days.</li> <li>• If admitted to hospital antenatally consider thromboprophylaxis.</li> <li>• If prolonged admission (<math>\geq 3</math> days) or readmission to hospital within the puerperium consider thromboprophylaxis.</li> </ul> <p>For patients with an identified bleeding risk, the balance of risks of bleeding and thrombosis should be discussed in consultation with a haematologist with expertise in thrombosis and bleeding in pregnancy.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Risk factors for VTE                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------|
| Pre-existing risk factors                                                                                                                                                                                                                                            | Tick | Score               |
| <b>Previous VTE (except a single event related to major surgery)</b>                                                                                                                                                                                                 |      | <b>4</b>            |
| Previous VTE provoked by major surgery                                                                                                                                                                                                                               |      | 3                   |
| Known high-risk thrombophilia                                                                                                                                                                                                                                        |      | 3                   |
| Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure; active systemic lupus erythematosus, inflammatory polyarthropathy or inflammatory bowel disease; nephrotic syndrome; type I diabetes mellitus with nephropathy; sickle cell disease; current intravenous drug user |      | 3                   |
| Family history of unprovoked or estrogen-related VTE in first-degree relative                                                                                                                                                                                        |      | 1                   |
| Known low-risk thrombophilia (no VTE)                                                                                                                                                                                                                                |      | 1 <sup>a</sup>      |
| Age ( $> 35$ years)                                                                                                                                                                                                                                                  |      | 1                   |
| Obesity                                                                                                                                                                                                                                                              |      | 1 or 2 <sup>b</sup> |
| Parity $\geq 3$                                                                                                                                                                                                                                                      |      | 1                   |
| Smoker                                                                                                                                                                                                                                                               |      | 1                   |
| Gross varicose veins                                                                                                                                                                                                                                                 |      | 1                   |
| Obstetric risk factors                                                                                                                                                                                                                                               |      |                     |
| Pre-eclampsia in current pregnancy                                                                                                                                                                                                                                   |      | 1                   |
| ART/IVF (antenatal only)                                                                                                                                                                                                                                             |      | 1                   |
| Multiple pregnancy                                                                                                                                                                                                                                                   |      | 1                   |
| Caesarean section in labour                                                                                                                                                                                                                                          |      | 2                   |
| Elective caesarean section                                                                                                                                                                                                                                           |      | 1                   |
| Mid-cavity or rotational operative delivery                                                                                                                                                                                                                          |      | 1                   |
| Prolonged labour ( $> 24$ hours)                                                                                                                                                                                                                                     |      | 1                   |
| PPH ( $> 1$ litre or transfusion)                                                                                                                                                                                                                                    |      | 1                   |
| Preterm birth $< 37^{th}$ weeks in current pregnancy                                                                                                                                                                                                                 |      | 1                   |
| Stillbirth in current pregnancy                                                                                                                                                                                                                                      |      | 1                   |
| Transient risk factors                                                                                                                                                                                                                                               |      |                     |
| Any surgical procedure in pregnancy or puerperium except immediate repair of the perineum, e.g. appendicectomy, postpartum sterilisation                                                                                                                             |      | 3                   |
| Hyperemesis                                                                                                                                                                                                                                                          |      | 3                   |
| <b>OHSS (first trimester only)</b>                                                                                                                                                                                                                                   |      | <b>4</b>            |
| Current systemic infection                                                                                                                                                                                                                                           |      | 1                   |
| Immobility, dehydration                                                                                                                                                                                                                                              |      | 1                   |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                     |

**Abbreviations:** ART assisted reproductive technology; IVF in vitro fertilisation; OHSS ovarian hyperstimulation syndrome; VTE venous thromboembolism.

<sup>a</sup> If the known low-risk thrombophilia is in a woman with a family history of VTE in a first-degree relative postpartum thromboprophylaxis should be continued for 6 weeks.

<sup>b</sup> BMI  $\geq 30 = 1$ ; BMI  $\geq 40 = 2$

Das Ausmaß der additiven VTE-Risikoerhöhung in der Schwangerschaft durch die asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion bleibt bei der bestehenden Datenlage unklar (20, 21, 275). Eine Reduktion körperlicher Aktivität infolge von Containment- oder Isolationsmaßnahmen soll als weiterer Risikofaktor Berücksichtigung finden (276).

Vor dem Hintergrund der niedrigen Prävalenz thromboembolischer Ereignisse, selbst angesichts einer weltweiten Pandemie, und in Abwesenheit systematischer Studien bzw. bis zum Vorliegen belastbarer Daten aus randomisiert kontrollierten Studien, sind nationale und internationale Register von großem Wert. Das nationale CRONOS-Register (44) sowie in der internationalen prospektiven Registerstudie: International Registry on Pregnancy and COVID-19 Associated Coagulopathy (COV-PREG-COAG) der International Society on Thrombosis and Haemostasis, die noch bis 2023 rekrutiert (277) werden relevante Daten zusammengetragen.

Um bei stationärer Behandlung COVID-19-erkrankter Schwangerer ein adäquates hämostaseologisches Monitoring zu gewährleisten, ist u.a. die Bestimmung folgender Laborparameter empfohlen: großes Blutbild, D-Dimere, pTT, INR und Fibrinogen (21, 275, 278).

## Vertikale Transmission

- Eine vertikale Transmission ist möglich, jedoch äußert selten.

In der Diskussion des Begriffes "vertikale" Übertragung ist eine Unterscheidung zwischen intrauteriner und intrapartaler/postnataler Übertragung von SARS-CoV-2, wenn dies möglich ist, empfohlen (279). Erste Untersuchungen sahen keinen schlüssigen Beweis für die relevante vertikale Mutter-Kind-Übertragung (280, 281). In neueren Übersichtsarbeiten werden sowohl die prinzipielle Möglichkeit einer vertikalen Transmission als auch mögliche pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Es existieren vereinzelte gut dokumentiert Berichte möglicher vertikaler Transmissionen (204, 282-286), deren klinische Signifikanz jedoch weiterhin unklar bleibt. Über eine mögliche vertikale Übertragung (287) wurde in mehreren Fällen einer peripartalen mütterlichen Infektion berichtet (135, 288-290), was darauf hindeutet, dass eine kongenitale Infektion möglich, aber selten ist (< 3 % der mütterlichen Infektionen) (291).

Eine vertikale Transmission ist selten (248, 292-294) und nicht von der Art der Geburt, der verzögerten Abnabelung, dem Haut-zu-Haut-Kontakt, der Art der Fütterung oder davon, ob die Frau und das Baby zusammenbleiben (Rooming-in), abhängig. Die Übertragungswege von SARS-CoV-2 sind wie folgt beschrieben worden: Übertragung über die Atemwege und die fäkal-orale

Übertragung. Bislang gab es keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob SARS-CoV-2 vertikal übertragen werden kann und wie dies geschieht (295). Man geht davon aus, dass die meisten Infektionen bei Neugeborenen durch Kontakt bzw. Tröpfchenübertragung zustandekommen.

Kohorten und Fallserien beschreiben zumeist keine Hinweise für Fälle vertikaler Transmission (296-298). Eine Untersuchung an Plazenta- und Kürettage-Materialproben erbrachten keine Hinweise auf eine vertikale Übertragung von SARS-CoV-2 in der Frühschwangerschaft (299). Fallberichte bestätigter vertikaler Transmissionen existieren jedoch (285, 298, 300). In einem systematischen Review konnte Infektionsweg bei SARS-Cov-2-positiven Neugeborenen nicht abschließend geklärt werden. Die Gesamtfektionsrate von Neugeborenen infizierter Mütter war auch hier niedrig (301). Eine weitere Übersichtsarbeit beschreibt eine Rate der vertikalen Übertragung von 5,3 % (1,3-16), und die Rate der positiven SARS-CoV-2-Tests bei Neugeborenen von Müttern mit COVID-19 von 8 % (4-16) (38).

Zunächst sprachen ein fehlender Virusnachweis von SARS-CoV-2 in Fruchtwasser, Vaginalsekret oder Nabelschnurblut (227) eher gegen eine mögliche Transmission. Einzelnachweise (302) von SARS-CoV-2 im Nabelschnurblut (291), Vaginalsekret (196, 303) und Fruchtwasser (204) liegen nun aber vor. Auch wurden Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Nabelschnurblut nachgewiesen, die transplazentar übergetreten sein könnten (304, 305).

Die Häufigkeit einer SARS-CoV-2 Virämie ist als äußerst niedrig (1 Studie, < 1 %) und transient beschrieben worden (306), was eine Transmission auf hämatogenem Wege unwahrscheinlich macht. Eine hohe SARS-CoV-2 Viruslast in der Plazenta wurde in Verbindung mit einer mütterlichen Virämie und gefolgt von einer neonatalen Infektion als wahrscheinliche vertikale Transmission beschrieben (282). Plazentar wurden neben Virus-RNA (307, 308) auch elektronenmikroskopisch Viren in den Synzytiotrophoblastzotten nachgewiesen (282, 309). Als möglicher Pathomechanismus transplazentarer viraler Transmission wird der Expressionsnachweis (309-315) von ACE2R und TMPRSS2 im Synzytiotrophoblasten als Eintrittsmechanismus für das SARS-CoV-2 Virus angesehen. Eine möglich protektive physiologische Barrierefunktion mit immunomodulatorischen Eigenschaften der Plazenta gegen den Virusübertritt wird diskutiert (316, 317). Es besteht keine klare Evidenz für den transplazentaren Virusübertritt ins Fruchtwasser (318).

Das theoretische Risiko einer intrauterinen Infektion oder einer peripartalen Infektion während der Geburt bei Neugeborenen ist biologisch plausibel. Das Ausmaß dieses mutmaßlichen Risikos

kann jedoch in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft aufgrund mehrerer Variablen (physiologische Veränderungen der Plazenta, Expression der Virusrezeptoren oder Entbindungsweg) variieren (319). Eine vertikale Übertragung im Rahmen der schweren COVID-19 Erkrankung ist möglich und scheint in einer Minderheit der Fälle im dritten Trimester aufzutreten. Angesichts des Mangels an Daten aus den frühen Trimestern kann jedoch keine Bewertung der vertikalen Übertragungsraten in der Frühschwangerschaft und des potenziellen Risikos für die daraus resultierende fetale Morbidität und Mortalität vorgenommen werden (291).

In einer Untersuchung von 35 Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion wiesen 2 (5,7 %) eine positive vaginale RT-PCR für SARS-CoV-2 auf, eine davon war prämenopausal und die andere war eine postmenopausale Frau. Beide Frauen hatten einen leichten Krankheitsverlauf (320). Ein Review unter der Fragestellung der vertikalen Transmission und des Entbindungsmodus (n = 68 Beobachtungsstudien) konnte auf der Grundlage der verfügbaren Daten keine ausreichenden Belege dafür finden, dass ein Kaiserschnitt eine mögliche vertikale Übertragung von einer schwangeren Mutter mit bestätigter COVID-19-Infektion auf ein Neugeborenes besser verhindert als eine vaginale Entbindung (53).

Im Rahmen der Testung des Neugeborenen unter der Fragestellung einer möglichen Transmission ist ein alleiniger Rachenabstrich nicht ausreichend. Es wird empfohlen diverse Materialien zu asservieren und zu untersuchen, um eine Diagnose zu ermöglichen (300). Es gibt mehrere Klassifizierungssysteme, die bei der Bestimmung des Zeitpunkts der SARS-CoV-2-Infektion bei Neugeborenen helfen sollen. Bestehende Reviews zur Frage der vertikalen Transmission (mother-to-child-transmission; MTCT) sind von limitierter Qualität und berichten über unterschiedliche Raten von SARS-CoV-2-Positivität. Eine qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit über das Ausmaß der bestätigten vertikalen Übertragung von SARS-CoV-2, Risikofaktoren für die MTCT von SARS-CoV-2, die Prävalenz und Persistenz von Viruspartikeln oder die immunologische Reaktion ist ausstehend (321).

Nach Angaben des deutschen CRONOS-Register mit Stand 21.08.2021 (1) wurden 19 (1,6%) der Neugeborenen SARS-CoV-2 infizierter Mütter positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei 17 der 19 positiv getesteten Kinder lag der Nachweis der Infektion der Mutter zum Entbindungszeitpunkt weniger als zwei Wochen zurück.

Zusammenfassend wurde eine mögliche vertikale Übertragung von SARS CoV-2 derzeit in einigen Fallberichten (322, 323) beobachtet und in Übersichtsarbeiten (324) diskutiert. Neonatale SARS-CoV-2 Infektionen verlaufen meist klinisch mild, und die Infektionsrate ist nicht höher, wenn das Kind vaginal geboren wird, gestillt wird oder bei der Mutter verbleibt (325). In einer schwedischen prospektiven Kohortenstudie an 88.159 Säuglingen war eine SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft jedoch signifikant mit einem höheren Risiko für neonatale Atemwegserkrankungen (2,8 % gegenüber 2,0 %; OR 1,42; 95 % KI 1,07-1,90) verbunden, nicht jedoch mit neonataler Mortalität (0,30 % gegenüber 0,12 %; OR 2,55; 95 % KI 0,99-6,57) (326). Da es bislang noch zu wenige prospektive Studien zur SARS-CoV-2-Infektion bei Neugeborenen gibt, ist weiterhin eine Untersuchung und ggf. Mitbehandlung aller SARS-CoV-2 positiv getesteten Neugeborenen durch Kinder- und Jugendmediziner/Neonatologen zu empfehlen.

### SARS-CoV-2- und COVID-19-Diagnostik in der Schwangerschaft

Die *Diagnose einer Infektion mit SARS-CoV-2 bzw. der Erkrankung COVID-19* erfolgt bei Schwangeren in Analogie zur Allgemeinbevölkerung. Die derzeit etablierten Diagnosemethoden umfassen den Nachweis viraler RNA oder viraler Antigene in geeigneten respiratorischen Proben, spezifischer Antikörper im Blut (327) sowie typischer CT-morphologischer Befunde der Lunge (328). Ein Screening asymptomatischer Schwangerer wird je nach Prävalenz aufgrund der relevanten Anteile asymptomatisch infizierter Schwangerer bei z.B. Hospitalisierung oder Entbindung empfohlen.

Eine Untersuchung an einer kleinen Kohorte schwangerer Patientinnen berichtet von 7 % (3 von 45) Fällen mit wiederholten positiven COVID-19-Testergebnissen im Abstand von  $\geq 90$  Tagen. Neben einer Reinfektion, einer Infektion mit einem anderen Virusstamm kann in diesen Fällen auch eine persistierende Infektion vorliegen. Eine frühere COVID-19-Infektion bei schwangeren Frauen bietet möglicherweise keine anhaltende Immunität gegen zukünftige Infektionen (329). Eine andere Kohorte Schwangerer mit COVID-19 berichtet von 8,5 % bereits erneut positiven RT-PCR SARS-CoV-2-Nachweises während der Schwangerschaft, mit divergierenden Antikörpertitern (330).

*Die CT-Untersuchung ist der Goldstandard in der Bildgebung* (Sensitivität 97 %) und wird bei schwangeren Frauen mit Verdacht auf COVID-19 vereinzelt als primärer Nachweis von COVID-19 in epidemischen Gebieten angesehen (331, 332). In Regionen niedrigerer Inzidenz sollte diese,

aufgrund der Reststrahlenbelastung, symptomatischen Schwangeren, zur Differentialdiagnostik oder zum Ausschluss von Komplikationen, vorbehalten bleiben und nicht als allgemeines Screeningsinstrument dienen (333). Bilaterale pneumonische Veränderungen (57,9 %) und Milchglastrübungen (65,8 %) werden typischerweise berichtet (160). Eine Metaanalyse zeigte CT-Veränderungen bei 71 % der COVID-19 erkrankten Schwangeren (137). Schwangere Patientinnen weisen dabei in im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger eine Konsolidierung (40,9 % vs. 21,0 - 31,8 %) und einen Pleuraerguss (30,0 % vs. 5,0 %) auf (334). Schwangere COVID-19-Patientinnen, die Pleuraergüsse entwickelten, fanden sich in einem Review eher in späteren Schwangerschaftsstadien (35-41 Schwangerschaftswochen) oder post partum (335).

Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs, in der Regel die PA-Projektion, ist für die anfängliche Beurteilung pulmonaler Komplikationen bei den meisten schwangeren Patientinnen ausreichend. Eine einzelne Röntgenaufnahme des Brustkorbs ist mit einer sehr geringen fetalen Strahlendosis verbunden (0,0005 - 0,01 mGy). Falls indiziert, sollte eine CT durchgeführt werden, da die fetale Strahlendosis gering ist (0,01-0,66 mGy) und nicht mit einem erhöhten Risiko fetaler Anomalien oder eines Schwangerschaftsverlustes verbunden ist (336). Die CT ist dabei besser als das Röntgenbild des Thorax zur Diagnostik geeignet (297).

Die Verwendung von Lungenultraschall wurde als prädiktiver für eine SARS-CoV-2 Infektion erachtet als die ausschließliche Verwendung der Symptomatik (337). Die Lungensonographie hat potentiellen Nutzen in der Diagnostik und dem Follow Up (338, 339). Derzeit fehlt eine abschließende Validierung, wohingegen die Untersuchung zusätzliche personelle Ressourcen bindet und Personal zusätzlich einer möglichen Transmission exponiert (340). Die Sonographie der Lunge sollte daher derzeit nicht als Alternative zur CT zur Beurteilung einer COVID-19-Pneumonie bei schwangeren Frauen betrachtet werden (341), auch wenn sie eine diagnostische Methode fehlender Strahlenbelastung darstellt.

Die Labordiagnostik im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung in der Schwangerschaft ist wenig diagnosebildend. Die häufigsten Laborveränderungen sind neben einer Lymphozytopenie und CRP-Erhöhung, eine Erhöhung von Procalcitonin und Transaminasen (149, 158, 160) (s. Tabelle 2). Die diagnostische Wertigkeit der Lymphozytopenie in der Schwangerschaft wird im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 kritisch diskutiert (342).

Tabelle 2: Labordiagnostische Veränderungen nach (149, 158, 160)

| Diagnostikum          | Häufigkeit   |
|-----------------------|--------------|
| Lymphozytopenie       | 35 %         |
| Leukozytose           | 27 %         |
| Procalcitoninerhöhung | 21 %         |
| Leberfermenterhöhung  | 11 % - 16 %  |
| Thrombozytopenie      | 8 %          |
| CRP-oder PCT-Erhöhung | 54 % - 100 % |

Die laborchemischen Merkmale schwangerer Frauen mit COVID-19 Erkrankung zeigen sich vielfältig und atypisch (343). Die Laboruntersuchung von SARS-CoV-2 positiven schwangeren Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose kann Patientinnen mit einem Risiko für einen Aufenthalt auf der Intensivstation identifizieren (niedrigere Lymphozytenzahl) (344).

Schwangere Frauen weisen laut einer Metaanalyse einen höheren Anteil an Leukozytose (27 % vs. 14%), Thrombozytopenie (18 % vs. 12,5 %) und einen geringeren Anteil an erhöhtem C-reaktivem Protein (52 % vs. 81 %) im Vergleich zu nicht schwangeren Patienten auf. Leukopenie und Lymphopenie sind in beiden Gruppen fast gleich häufig (38).

Die SARS-CoV-2-Infektion scheint einen Einfluss auf das Zytokinprofil schwangerer Frauen zu haben, der je nach Schwangerschaftstrimester variiert und mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert zu sein scheint. Die Kinetik von IL-6 bot keinen besseren Vorhersagewert für den Schweregrad der Erkrankung bei COVID-19 als gängige Untersuchungen wie CRP und Vitalparameter in einer prospektiv-longitudinalen Untersuchung (345). Schwangere wiesen in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie signifikant höhere Werte für C-reaktives Protein, Procalcitonin, Ferritin, D-Dimer, Laktatdehydrogenase, IFN  $\gamma$  und IL-6 auf ( $p < 0,05$ ) (346). Veränderte Nierenfunktionsparameter werden in der Prädiktion komplikativer Verläufe diskutiert (347).

Im dritten Trimenon besteht bei einer COVID-19-Infektion bei schwangeren Patientinnen ein hohes Risiko für Ketonurie, hyperkoagulierbaren Zustand und Hyperfibrinolyse, was zu schweren Komplikationen führen kann (348). Hinsichtlich des thrombembolischen Komplikationsrisikos sollte neben der Bestimmung von D-Dimeren, Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl bei allen Patientinnen, die mit COVID-19 behandelt werden, in der Schwangerschaft zusätzlich die



Überwachung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der Fibrinogenspiegel in Betracht gezogen werden (278).

Die serologische Untersuchung auf Antikörper gegen SARS-CoV-2-spezifische Antigene ist in der Schwangerschaft möglich und kann helfen zwischen Infektion und Impfmunität zu unterscheiden. Eine klare Indikation besteht nicht. Es konnte gezeigt werden, dass mütterliche Serologien mit einer symptomatischen mütterlichen Infektion korrelieren und dass höhere mütterliche Antikörperspiegel mit einer passiven neonatalen Immunität verbunden sind (349).

Differentialdiagnostisch ist bei Schwangeren mit COVID-19 -Erkrankung eine Überschneidung zu typischen Symptomen von Schwangerschaftskomplikationen zu berücksichtigen. Klinische und laborchemische Manifestationen können ein HELLP-Syndrom imitieren (350-352). Komplexe Interaktionen in Symptomatik und Prävalenz müssen auch zwischen SARS-CoV-2-Infektion und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen berücksichtigt werden (353). Herzerkrankungen und COVID-19 haben ebenfalls gemeinsame Symptome, die in der Schwangerschaft zu einer Fehldiagnose führen können (354). Geburtshilfliche Differentialdiagnosen sollten in jeder Abklärung einer vermuteten COVID-19 Erkrankung berücksichtigt werden (355).

Es wurde über eine Koinzidenz von PRES (356) und COVID-19-Krankheit berichtet, sodass die Differentialdiagnostik eines PRES besonders wichtig ist (357). In der Objektivierung einer Dyspnoe sind die SpO<sub>2</sub>-Messung und ein adäquates Monitoring notwendig.

## COVID-19-Therapie in der Schwangerschaft

SARS-CoV-2-positive Schwangere mit fehlender oder milder Symptomatik und ohne Komorbiditäten, ohne Dyspnoe und mit stabilen Vitalparametern können ambulant versorgt werden. Eine Überwachung der klinischen Parameter in der Häuslichkeit (Fieber, Atemfrequenz, Blutdruck und fetale Bewegungen) sollte angeraten und erläutert werden, um frühzeitig eine ggf. notwendige Therapieeskalation herbeiführen zu können. Bei zunehmender Symptomatik, subjektiver Verschlechterung oder abnormen Vital-Parametern wird die stationäre Therapie empfohlen. Eine Einschätzung kann hier auf Grundlage des MEOWS-Scores (33) erfolgen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Modified early obstetric warning score (MEOWS) nach (33)

| MEOW Score                        | 3                                                  | 2     | 1        | 0       | 1                            | 2                    | 3              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|-------|----------|---------|------------------------------|----------------------|----------------|
| SpO <sub>2</sub> (%)              | ≤85                                                | 86–89 | 90–95    | ≥96     |                              |                      |                |
| Atemfrequenz (/min)               |                                                    | <10   |          | 10–14   | 15–20                        | 21–29                | ≥30            |
| Puls (/min)                       |                                                    | <40   | 41–50    | 51–100  | 101–110                      | 110–129              | ≥130           |
| Systolischer RR (mmHg)            | ≤70                                                | 71–80 | 81–100   | 101–139 | 140–149                      | 150–159              | ≥160           |
| Diastolischer RR (mmHg)           |                                                    |       | ≤49      | 50–89   | 90–99                        | 100–109              | ≥110           |
| Diurese (mL/h)                    | 0                                                  | ≤20   | ≤35      | 35–200  | ≥200                         |                      |                |
| Neurologie                        |                                                    |       | agitiert | wach    | Reaktion auf verbale Stimuli | Reaktion auf Schmerz | Keine Reaktion |
| Temperatur (°C)                   |                                                    | ≤35   | 35–36    | 36–37,4 | 37,5–38,4                    | ≥38,5                |                |
| MEOWS 0–1                         | Normal                                             |       |          |         |                              |                      |                |
| MEOWS 2–3                         | Stabil, ärztliche Vorstellung am selbigen Tag      |       |          |         |                              |                      |                |
| MEOWS 4–5                         | Instabil, umgehende ärztliche Vorstellung (30 min) |       |          |         |                              |                      |                |
| MEOWS ≥ 6                         | Kritisch, sofortige Notfallversorgung              |       |          |         |                              |                      |                |
| © ISIDOG COVID–19 2020 Guidelines |                                                    |       |          |         |                              |                      |                |

Die ISIDOG (33) empfiehlt anhand diese und nachfolgender Kriterien eine Therapieeskalation in Abhängigkeit des Beschwerdebildes der erkrankten Schwangeren.

Eine stationäre Therapie ist zu empfehlen für Schwangere mit mittelschwerer Erkrankung oder Schwangere mit leichter Erkrankung und Komorbiditäten:

- akute ambulant erworbene COVID-19-Pneumonitis mit Sauerstoffbedarf:
  - SpO<sub>2</sub> < 96 % bei Umgebungsluft
  - oder Tachypnoe ≥ 21 Atemzüge/Minute bei Umgebungsluft
  - oder klinisch erkennbare Anzeichen von Dyspnoe

ODER

- Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege ohne Sauerstoffbedarf, aber mit Komorbiditäten

Eine intensivmedizinische Versorgung mit interdisziplinärer geburtshilflicher Betreuung wird empfohlen für:

- Schwangere mit schwerer Erkrankung: Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ ,  $\text{SpO}_2$  in Ruhe  $< 94\%$ , arterieller Blutsauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ )/Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq 300 \text{ mmHg}$   
ODER
- Schwangere mit Sauerstoffbedarf und Komorbiditäten  
ODER
- Schwangere mit kritischer Erkrankung: Schock mit Organversagen, respiratorisches Versagen, das mechanische Beatmung erfordert, oder refraktäre Hypoxämie, die eine ECMO-Therapie erfordert.

Spezifische medikamentöse Therapieoptionen werden in der einer ständigen Aktualisierung unterliegenden S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ (AWMF-Register-Nr. 113/001) in der Fassung vom 05.10.2021 (358) die Therapien aufgeführt, wenn diese in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und peer-reviewed publiziert worden sind. Es wird dabei darauf verwiesen, dass die Mehrheit der Arzneimittel (derzeit nur Remdesivir) trotz Empfehlung in der Leitlinie nicht zur Anwendung der Covid-19 Therapie zugelassen ist.

Abbildung 3: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere aus S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ (AWMF-Register-Nr. 113/001) vom 05.10.2021 (358)

| Hospitalisiert ohne Sauerstoffbedarf<br>WHO Skala 4                                                                   | Low-Flow O2<br>WHO Skala 5             | High-Flow O2 oder NIV/CPAP<br>WHO Skala 6                                                              | Invasive Beatmung<br>WHO Skala 7-9 | Krankheitsschwere (WHO Skala)*<br>Mortalitätsreduktion absolut und relatives Risiko mit [95% KI] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JAK-Inhibitoren<br>„sollte“ (schwach)                                                                                 |                                        | Unklare / nicht ausreichende Datenlage                                                                 |                                    | 10,2% -> 6,2% [4,9% - 8,1%]<br>RR 0,61 [0,48 – 0,79]                                             |
| SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper<br>bei IgG-Seronegativen* (Casirivimab+Imdevimab)<br>„sollte“ (schwach) |                                        |                                                                                                        |                                    | 29,6% -> 23,7% [20,7% - 26,9%]<br>RR 0,80 [0,70 – 0,91]                                          |
|                                                                                                                       | Dexamethason<br>„soll“ (stark)         |                                                                                                        |                                    | 27,5% -> 24,5% [22% - 27,5%]<br>RR 0,89 [0,80 – 1,00]                                            |
|                                                                                                                       |                                        | Tocilizumab<br>Bei rasch progredientem Verlauf<br>Nicht in Kombination mit JAK-I<br>„sollte“ (schwach) |                                    | 30,2 % -> 26,6% [24,5 – 29,0%]<br>RR 0,88 [0,81 – 0,96]                                          |
| Remdesivir<br>„soll nicht“ (stark)                                                                                    | Unklare / nicht ausreichende Datenlage |                                                                                                        | Remdesivir<br>„soll nicht“ (stark) | 10,8% -> 10,0% [8,7% - 11,4%]<br>RR 0,93 [0,81 – 1,06]                                           |

\* Sofern keine tagesaktuelle Bestimmung des Serostatus möglich ist, kann bei Patienten mit unvollständiger Immunisierung (eine Impfung, keine Impfung oder schwere Immunsuppression) innerhalb von 72 Stunden, maximal bis 7 Tage nach Symptombeginn, eine Therapie mit zugelassenen oder durch die EMA genehmigten Antikörperpräparaten erfolgen. (Expertenkonsens)  
\* WHO clinical progression scale (Lancet Infect Dis 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30483-7)

Nachfolgend soll eine Einschätzung zur Anwendbarkeit während der Schwangerschaft im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung gegeben werden:

### **SARS-CoV-2-neutralisierende Monoklonale Antikörper (MAB)**

In der Frühphase der COVID-19-Erkrankung, in der Patienten noch keine humorale Immunantwort entwickelt haben, können SARS-CoV-2-neutralisierende MABs einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben (358). Casirivimab und Imdevimab boten seronegativen Patienten (n = 3151) einen Überlebensvorteil innerhalb von 28 Tagen (RR 0,80; 95 % KI 0,70-0,91; p = 0,001); 25 schwangere Frauen waren in der Studie inkludiert (359). Monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 haben keine Zielstrukturen im menschlichen Organismus. Bisherige, limitierte Sicherheitsdaten zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der Schwangerschaft lassen kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen vermuten (360, 361). Es existieren Fallberichte erfolgreicher und komplikationsloser Anwendungen von Casirivimab und Imdevimab bei COVID-19 in der Schwangerschaft (362).

Eine Therapie mit der Kombination aus den SARS-CoV-2-spezifischen monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab ist bei ungeimpften, bzw. IgG-seronegativen Risikopatienten sowohl in der frühen Infektion, als auch bei hospitalisierten IgG-seronegativen Patienten mit Covid-19-Erkrankung und fehlendem Sauerstoffbedarf oder maximal Low-Flow-Sauerstoff empfohlen. Diese Therapieoption sollte Schwangeren mit weiteren Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (BMI >25, Diabetes mellitus, chronische Lungen-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen, arteriellem Hypertonus) nicht vorenthalten werden. In Analogie zu anderen monoklonalen IgG-Antikörpern ist es zu erwarten, dass monoklonale Anti-SARS-CoV-2-Antikörper die Plazenta passieren. Obwohl keine schwangerschaftsspezifischen Daten zur Anwendung dieser monoklonalen Antikörper vorliegen, wurden andere IgG-Produkte bei Schwangeren schon sicher verabreicht, wenn ihre Verwendung angezeigt ist. Wenn möglich, sollten Schwangere und Stillende in klinische Studien einbezogen werden, in denen die Anwendung von monoklonalen Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern untersucht wird.

### **JAK-Inhibitoren**

JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib bieten einen evidenten Überlebensvorteil bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-Sauerstoff (358). Eine Therapie mit JAK-Inhibitoren im Rahmen chronisch-

entzündlicher Darmerkrankungen in der Schwangerschaft scheint nicht mit einer erhöhten Rate an kongenitalen Fehlbildungen oder Neugeboreneninfektionen mit Notwendigkeit der Hospitalisierung assoziiert zu sein, auch wenn der Effekt auf das sich entwickelnde Immunsystem nicht abschließend beurteilbar und die Datenlage limitiert ist (363).

Ein Literatur-Review fasst zusammen, dass nur wenige menschliche Sicherheitsdaten zur Anwendung von Tofacitinib oder anderen JAK-Inhibitoren in der Schwangerschaft vorliegen (364). Daten zum transplazentaren Transfer von Tofacitinib existieren nicht. Bei dessen kleinen Molekülgröße ist jedoch davon auszugehen (365).

In einer gepoolten Analyse von fünf Studien bei Colitis ulcerosa-Patienten wurde über die Ergebnisse einer mütterlichen (n = 11) und väterlichen (n = 14) Exposition gegenüber Tofacitinib in der Perikonzeption oder während der Schwangerschaft berichtet (365). Es gab 15 gesunde Neugeborene, zwei Spontanaborte, zwei medizinische Abbrüche und keinen fötalen oder neonatalen Tod oder eine angeborene Fehlbildung.

Studien zu Rheumatoider Arthritis und Psoriasis berichten ebenfalls unauffällige Schwangerschaftsverläufe und Neugeborene (366). Allerdings handelt es sich hierbei um sehr wenige Daten über einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum (364, 367).

## **Kortikosteroide**

Alle Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwerem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (358). Bei einer längerfristigen Applikation von Dexamethason müssen bei guter Plazentagängigkeit und fehlendem intraplazentaren Abbau die Effekte auf das fetale Wachstum und die Stressregulation beachtet werden (368). Eine angepasste Therapie mit Kortikosteroiden erscheint daher unter Sicherheitsaspekten sinnvoll. Dabei kann in Abhängigkeit einer zeitgleichen Indikation zur antenatalen Steroidgabe (ANS) aufgrund drohender Frühgeburt z.B. wie folgt vorgegangen werden:

- Ohne ANS-Indikation
  - o Prednisolon oral 40 mg 1 x tgl. oder Hydrocortison i.v. 80 mg 2 x tgl. (369)
  - o 6 mg Dexamethason täglich (oral/i.v.) für bis zu 10 Tage (370)
- Mit ANS-Indikation:
  - o Dexamethason 6 mg 12-stdl. 4x gefolgt von Prednisolon oral 40 mg 1 x tgl. oder Hydrocortison i.v. 80 mg 2 x tgl. (369)

- Dexamethason 6 mg i.m. 12-stdl. 4x gefolgt von bis zu insgesamt 10 Tagen 6 mg Dexamethason oral/i.v. tgl (370)

## **Tocilizumab**

Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen zu erwarten. Tocilizumab sollte jedoch nicht zusammen mit JAK-Inhibitoren eingesetzt werden, der Nutzen oder Schaden einer sequentiellen Therapie wurde in klinischen Studien nicht geprüft (358).

Die Datenlage zum Einsatz von Tocilizumab in der Schwangerschaft ist begrenzt. Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass Tocilizumab teratogen oder fetotoxisch ist (371, 372). Tocilizumab wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (373). Auch ein Fallbericht zweier COVID-19-erkrankter Schwangerer im dritten Trimenon mit erfolgreicher Tocilizumab-Therapie im Rahmen der therapierefraktären und progredienten klinischen Verschlechterung und Beatmungsnotwendigkeit sind verfügbar (374).

Ergebnisse der RECOVERY-Studie berichten einen Überlebensvorteil und Outcome-Verbesserung bei Patienten mit Hypoxie ( $\text{SpO}_2 < 92\%$  bei Raumluft,  $\text{O}_2$ -Bedarf) und systemischer Inflammation (C-reaktives Protein  $\geq 75 \text{ mg/l}$ ) durch Tocilizumab (375).

Eine retrospektive Beobachtungsreihe zum Nebenwirkungsprofil einer Therapie mit Tocilizumab an 12 schwer COVID-19-erkrankten Schwangeren in zwei spanischen Kliniken zwischen März und April 2020 (Gestationsalter bei Aufnahme im Median 27,7 SSW), beschreibt keine nachteiligen Auswirkungen auf Mutter oder Kind (376). Eine Aussage zur Effektivität in der Schwangerschaft wird nicht getroffen.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Tocilizumab bindet am IL-6 Rezeptor und hemmt die nachfolgende Zytokinkaskade. Es wird z.B. in der immunsuppressiven Therapie der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt (377). Tocilizumab ist dabei in der Lage die Plazenta zu passieren und wurde im Nabelschnurblut (89 % der mütterlichen Menge im Plasma), im Plasma der Neugeborenen (78 %) und Muttermilch (11 %) nachgewiesen (378). Spitzenspiegel in der Muttermilch wurden dabei am dritten Tag nach Injektion beobachtet (379). Es scheint kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien vorzuliegen (372), die Aussagefähigkeit vorliegender

Studien wird durch die häufige Ko-Exposition mit Methotrexat jedoch als eingeschränkt beurteilt (371). Der Europäische Kongress der Rheumatologen empfahl, aufgrund der limitierten Datenlage in der Therapie von Schwangeren mit Tocilizumab abzusehen (380).

Eine Beeinträchtigung der fetalen Immunantwort nach maternaler Tocilizumab-Therapie wird diskutiert. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien berichten Fehl- oder Totgeburten bei Dosiserhöhungen über die empfohlene Höchstdosis, sowie über potentielle Effekte in der Reifung des Gebärmutterhalses sowie die Kontraktion des Uterus (381).

Ein Literatur-Review aus dem August 2021 berücksichtigte 610 Schwangere mit einer Therapie mit Tocilizumab (davon 20 Fälle mit COVID-19) sowie sieben Stillende.

Es wurde über höhere Raten von Spontanaborten und Frühgeburten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berichtet, doch schränken mehrere Störvariablen die Interpretation ein. Es gibt nur wenige Daten zur Tocilizumab-Exposition im zweiten und dritten Trimester, wenn der transplazentare Transport am höchsten ist. Die Auswirkungen von Tocilizumab auf das sich entwickelnde Immunsystem sind unklar. Schwangere Patientinnen mit COVID-19, die Tocilizumab erhielten, waren häufig schwer erkrankt. Die neonatale Nachbeobachtung war begrenzt. Tocilizumab schien mit dem Stillen vereinbar zu sein.

Obwohl die vorliegenden Daten keine ernsthaften Sicherheitssignale erkennen ließen, weisen sie erhebliche Einschränkungen auf und reichen nicht aus, um das gesamte Spektrum potenzieller unerwünschter Wirkungen zu beschreiben, die mit der Exposition gegenüber Tocilizumab während der Schwangerschaft und Stillzeit verbunden sein können (382). Eine Therapie in der Schwangerschaft oder Stillzeit unter oben genannter Befundkonstellation sollte interdisziplinär erwogen und diskutiert werden, wenn möglich im Gespräch mit der Patientin (381).

## **Remdesivir**

Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung bleibt weiterhin unsicher. Bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf (oder mit invasiver Beatmung) soll Remdesivir nicht zur Therapie der COVID-19 Erkrankung eingesetzt werden (358).

## **Evidenzbasierte Negativempfehlungen**

Eine Therapie mit folgenden Wirkstoffen soll nicht erfolgen: Rekonvaleszentenplasma,

Ivermectin, Vitamin D, Azithromycin, Bamlanivimab Monotherapie, Anakinra oder Colchicin (358).

Andere derzeit im experimentellen Einsatz bei SARS-CoV-2-Infektionen befindliche Wirkstoffe kommen aufgrund ihrer Teratogenität nicht für den Einsatz an Schwangeren in Betracht (Ribavirin) (17).

Eine antibiotische Therapie soll früh bei vermuteter oder bestätigter bakterieller Superinfektion möglichst erregers- und resistenzgerecht erfolgen (71).

Die Pausierung einer bestehenden Einnahme von ASS aus schwangerschaftsspezifischen Gründen wurde initial diskutiert (383). Bei relevanter Thrombozytopenie (< 50 Gpt/l) ist die Pausierung aufgrund steigender Blutungsrisiken, auch hinsichtlich geburtshilflicher und anästhesiologischer Aspekte, angeraten (66).

Weiterführende Therapieoptionen, wie das Prone positioning (384, 385), Plasma-Exchange-Verfahren (386), ECMO-Therapie (387-390), die Applikation von intravenösem Immunglobulin IVIG (391) oder Rekonvaleszentenplasma (392, 393) stellen im Individualfall mögliche diskutierbare Optionen dar.

### **VTE-Prophylaxe**

Die Indikation zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19 ist kumulativ begründet durch 3 Parameter:

- Dynamik der Krankheitssymptomatik: asymptomatisch, mild, schwer, kritisch
- Individuelles VTE-Risiko: bestehende und erworbene Risikofaktoren
- Betreuungssituation: ambulant oder hospitalisiert

Alle Schwangeren mit vermuteter oder bestätigter COVID-19-Erkrankung sollen bei Hospitalisierung in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) erhalten (25, 27, 28). Bei einer NMH-Unverträglichkeit kann alternativ Fondaparinux verwendet werden (29, 30). Eine Ausnahme besteht, wenn in absehbarer Zeit (12h) die Entbindung bevorsteht. Die Gabe von NMH sollte peripartal pausiert werden, die Wiederaufnahme folgt 6 Stunden post partum bzw. operativer Intervention (31). Nach Entlassung sollte eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe für mindestens 10 Tage fortgeführt werden (25, 32). Dies gilt auch, wenn eine stationäre Behandlung im Wochenbett begonnen wird. Je nach Risikoerhöhung durch



den individuellen geburtshilflichen Verlauf ist eine Prolongation des Applikationszeitraums bis zu 6 Wochen post partum zu erwägen (33, 34). Eine bereits begonnene Thromboembolieprophylaxe sollte postpartal fortgeführt werden (34).

Für nicht-schwangere, ambulant behandelte COVID-19-PatientInnen besteht keine Empfehlung zur routinemäßigen Antikoagulation (270). Auch in der ambulanten Betreuungssituation besteht bei asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft ohne weitere Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie (VTE) keine Indikation für eine prophylaktische Antikoagulation. Empfehlungen zur ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und Mobilisation sollen erfolgen. Bei symptomatischen COVID-19-Verläufen in der Schwangerschaft, die ambulant betreut werden, ist bei Vorhandensein weiterer VTE-Risikofaktoren eine Therapie mit NMH in prophylaktischer Dosis zu erwägen. Thrombozytenaggregationshemmer sollten nicht in der Prävention zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzt werden (32).

### **Prävention von (peripartalen) Blutungskomplikationen**

COVID-19 kann mit einer Thrombozytopenie assoziiert sein (394). Wenn ASS in der Indikation der Präeklampsie-Prävention verschrieben wurde, sollte es für die Dauer der Infektion abgesetzt werden, da dies das Blutungsrisiko bei Thrombozytopenie erhöhen kann (383). Trotz Vorliegen einer Situation eines disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) gibt es keine Belege dafür, dass die Korrektur abnormaler Gerinnungsparameter bei Patienten, die nicht aktiv bluten, von Vorteil ist. Diese Empfehlung gilt für alle Patienten mit COVID-assoziierte DIC (21).

### **COVID-19-Impfung in Schwangerschaft und Stillzeit**

- Die Impfung gegen COVID-19 in der Schwangerschaft soll erfolgen. Die STIKO empfiehlt ab dem zweiten Trimenon mit mRNA-basiertem Impfstoff zu impfen.
- Auch Wöchnerinnen und Stillenden sollen gegen COVID-19 geimpft werden.
- Eine Impfung gegen COVID-19 im ersten Trimenon oder perikonzeptionell ist keine Indikation für eine Schwangerschaftsbeendigung.

Die WHO und internationale Fachgesellschaften fordern, Schwangere nicht grundsätzlich von Impfprogrammen auszuschließen (395, 396). Mehrere Länder empfehlen die allgemeine oder priorisierte COVID-19-Impfung von Schwangeren, u.a. Belgien, die USA (397, 398), Israel (399) und UK (400). Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt noch ungeimpften Schwangeren

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. 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) (1).

In der Beratung vor einer Impfung in der Schwangerschaft sollen folgende Aspekte Berücksichtigung finden: die aktuelle Pandemieaktivität, die potentielle Effektivität der Impfung, das individuelle Risiko und die potentielle Schwere einer mütterlichen COVID-19-Erkrankung und Effekt auf Fetus und Neugeborenes sowie Sicherheitsaspekte der Impfung für Schwangere und Fetus anhand der aktuellen Datenlage. Die Aufklärung und informierte Beratung zur COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft kann dazu beitragen, die relativ geringe Akzeptanz der Impfung bei Schwangeren selbst zu verbessern. Eine Untersuchung an 135.968 schwangeren Frauen im Mai 2021 berichtet, dass 22.197 dieser Frauen (16,3 %)  $\geq 1$  Dosis eines Impfstoffs während der Schwangerschaft erhalten hatten (7.154 (5,3 %) mit begonnener Impfung und 15.043 (11,1 %) mit abgeschlossener Impfung) (401). Eine deutsche Erhebung erbrachte eine Impfbereitschaft von 11 % im Vergleich zu 64 % strikter Impfablehnung unter befragten Schwangeren.

Keiner der mRNA-basierten Impfstoffe (BioNTech/Pfizer und Moderna) ist derzeit für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen. Zulassungsstudien befinden sich in der Rekrutierungsphase, der Studieneinschluss ist in Deutschland jedoch nicht möglich. DART-Studien (Developmental and Reproductive Toxicity) aus dem Zulassungsprozess bei nicht-schwangeren Erwachsenen zeigten für die empfohlenen mRNA-Impfstoffe keine relevanten direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung anhand von Tierexperimenten (402, 403).

Die bisher vorliegenden Sicherheitsdaten der Impfung in der Schwangerschaft sind limitiert, randomisierte Studien liegen nicht vor. Register und Kohortenstudien berichten bisher keine schwangerschaftsspezifischen Risiken: Basierend auf dem US-amerikanischen V-Safe Pregnancy Registry Daten des CDC liegen retrospektive Analysen in der Schwangerschaft geimpfter Frauen hinsichtlich schwangerschaftsspezifischer Komplikationen vor. Die systematische Nachbeobachtung mRNA-basiert geimpfter Schwangerer im US-amerikanischen V-safe

Pregnancy Register (100.599 registrierte Frauen, die einen mRNA-Impfstoff in der Schwangerschaft erhielten; 4.711 analysierte Schwangerschaften; Stand 26.04.2021 (404)) zeigt keinen Hinweis für vermehrte Komplikationen (Abort, Totgeburt, Frühgeburt, fetale Wachstumseinschränkung, Fehlbildungen, neonatales Versterben) (405). Eine weitere Auswertung selbigen Registers bestätigte ebenfalls keine erhöhte Abortrate im Vergleich zu mehreren historischen Kohorten (406). Auch eine israelische Nachbeobachtung von über 900 in der Schwangerschaft Geimpften berichtete keine Sicherheitsbedenken (407). Auch in der Analyse von Kharbanda et al. traten Aborte im Vergleich zu laufenden Schwangerschaften nicht mit erhöhter Wahrscheinlichkeit in den ersten 28 Tagen nach einer COVID-19-Impfung auf (aOR, 1,02; 95 % K, 0,96-1,08). Die Ergebnisse waren konsistent für mRNA-1273 und BNT162b2 sowie nach Schwangerschaftsalter (408).

In einer britischen Kohorte von 1.328 Schwangeren wiesen nach Propensity-Score-Matching Kohorte 133 Frauen, die mindestens eine Dosis des COVID-19-Impfstoffs in der Schwangerschaft erhalten hatten im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren ähnliche Raten an unerwünschten Schwangerschaftsausgängen auf (jeweils  $p > 0,05$  für): Totgeburt (0,0 % im Vergleich zu 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 in eine neonatale Intensivstation (5,3 % vs. 5,4%) (409). Auch eine Fall-Kontroll-Studie mit 539 Schwangeren zeigte keine Unterschiede im perinatalen Kurzzeit-Outcome nach Impfung in der Schwangerschaft (410).

Untersuchungen zum Nebenwirkungsprofil der COVID-19-Immunisierung in Schwangerschaft und Stillzeit zeigen sämtlich keine verstärkten oder abweichenden Nebenwirkungen (404, 405, 411-413). Nebenwirkungen der Impfung werden auch bei Schwangeren vermehrt im Rahmen der zweiten Impfung berichtet (414). Hierzu zählen vornehmlich Beschwerden der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerz, Myalgien und Schüttelfrost. Tendenziell waren sowohl lokale als auch systemische Impfreaktionen bei den Schwangeren seltener als bei den Nicht-Schwangeren zu verzeichnen (415). Eine israelische Fall-Kontroll-Studie mit 390 geimpften Schwangeren (im Vergleich zu 260 nach Alter gematchten geimpften Nichtschwangeren) beschreibt die Häufigkeit von Hautausschlag, Fieber und starker Müdigkeit nach der Impfung bei schwangeren Frauen vergleichbar mit derjenigen bei nicht schwangeren Frauen. Myalgie, Arthralgie und Kopfschmerzen traten bei Schwangeren nach jeder Dosis signifikant seltener auf,

lokale Schmerzen oder Schwellungen und axilläre Lymphadenopathie waren bei Schwangeren nach der ersten bzw. zweiten Dosis signifikant seltener, während Parästhesien bei der schwangeren Bevölkerung nach der zweiten Dosis signifikant häufiger auftraten. Bei den Schwangeren gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, je nachdem, ob der Impfstoff im ersten, zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel verabreicht wurde, mit Ausnahme von lokalen Schmerzen/Schwellungen, die nach der ersten Dosis signifikant seltener auftraten, wenn sie im dritten Trimester verabreicht wurden, und Uteruskontraktionen, die nach der zweiten Dosis signifikant häufiger auftraten, wenn sie im dritten Trimester verabreicht wurden. Die Raten geburtshilflicher Komplikationen, einschließlich Uteruskontraktionen (1,3 % nach der ersten Dosis und 6,4 % nach der zweiten Dosis), vaginaler Blutungen (0,3 % nach der ersten Dosis und 1,5 % nach der zweiten Dosis) und vorzeitiger Blasensprünge (0 % nach der ersten Dosis und 0,8 % nach der zweiten Dosis), waren nach der Impfung sehr niedrig (410).

Impfinduzierte Antikörper konnten nach mRNA-basierter COVID-19-Impfung Schwangerer äquivalent zu Nicht-Schwangeren nachgewiesen werden, weshalb von einer robusten Immunantwort auszugehen ist (416-419). Die Antikörpertiter sind dabei signifikant höher als nach Infektion (412). Schwangere und nicht schwangere Frauen, die geimpft wurden, entwickelten kreuzreaktive Antikörperreaktionen und T-Zell-Antworten gegen SARS-CoV-2-Varianten (420).

Die Wirksamkeit der Impfung von Schwangeren gegenüber dem Auftreten von Infektionen (unabhängig vom Auftreten von Symptomen) wurde mit 67,7 % - 96 % ermittelt. Gegen symptomatische Infektionen betrug die Effektivität 97 %, gegen Hospitalisierungen bei 89 % (421, 422).

Eine Kohortenstudie an 2.002 Schwangeren (140 geimpfte Schwangere, 7 %) verzeichnete 212 (10,6 %) SARS-CoV-2-Infektionen. 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),  $p < 0,001$ ) (423). Auch die retrospektive Kohortenstudie von Goldshtein et al. berichtet eine signifikant niedrigere Rate an SARS-CoV-2-Infektionen nach Immunisierung (424).

Mütterliche IgG-Antikörper konnten mit hohem Übertrittsverhältnis beim Neugeborenen nachgewiesen werden (425-427). Der transplazentare Antikörpertransfer nach Impfung der

Mutter ist dabei größer als nach einer Infektion; das Übertragungsverhältnis scheint zudem mit der Latenzzeit nach der Impfung zuzunehmen (427). Im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 zeigte sich die Übertragung von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern allerdings im Vergleich zu Influenza- und Pertussis-spezifischen Antikörpern deutlich reduziert, und die Titer und die funktionelle Aktivität der Nabelschnur waren niedriger als im mütterlichen Plasma. Dieser Effekt wurde nur bei der Infektion im dritten Trimester beobachtet (428).

Fetale IgG-Antikörper-Titer konnten ab dem 16. Tag nach erster Impfdosis nachgewiesen werden (419). Bei einer erhaltenen Impfdosis konnte bei 44 % Neugeborenen, bei zwei maternalen Impfdosen bei 97 % der Neugeborenen IgG im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (418). IgM als Nachweis eines relevanten transplazentaren Übertritts von wirksamen Impfstoffbestandteilen konnte hingegen bei keinem der untersuchten Kinder nachgewiesen werden. Diese Daten deuten darauf hin, dass zumindest bei Frauen im dritten Trimester eine frühere Impfung zu einer stärkeren Immunität des Säuglings führen kann. Das Übertrittsverhältnis maternaler Antikörper allgemein nimmt mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zu. So kann durch die durch Impfimmunisierung gebildeten und transplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper ein potenzieller Infektionsschutz (Leihimmunität) für das Neugeborene bewirkt werden. Neben dem nachweisbar effektiven Schutz der geimpften Schwangeren kann somit potenziell auch das Kind geschützt werden.

Die COVID-19-Impfung von Stillenden mit mRNA-basierten Impfstoffen kann eine Nestimmunität hervorrufen (429), da impfinduzierte Antikörper in der Muttermilch nachgewiesen werden können (412, 430-433). Auch die Neutralisationskapazität von in der Muttermilch gegen SARS-CoV-2 konnte bereits gezeigt werden. SARS-CoV-2-IgG wurde dabei auf der Mundschleimhaut von gestillten Säuglingen nachgewiesen (434).

Eine Stillpause oder -verzicht ist nicht erforderlich. Untersuchungen zur Frage des Nachweises der mRNA des Impfstoffes in der Muttermilch fielen zunächst negativ aus (435). Eine weitere Untersuchung mittels sensitiverer Nachweisverfahren konnte minimale mRNA-Mengen des Impfstoffes in Muttermilch nachweisen, berichtete jedoch keine negativen kindlichen Auswirkungen (436).

Weitere Untersuchungen und möglichst systematische Nachbeobachtungen von Impfstoffanwendungen in der Schwangerschaft sind wünschenswert und notwendig. Die Impfbereitschaft und die Widerstände gegen eine Impfung in der Schwangerschaft waren bisher mitunter hoch (437). Aufklärungen und Information sind hier unablässlich (438). Auch

gesundheitsspolitisch, z.B. hinsichtlich einer zu erreichenden Herdenimmunität, kann die Impfung Schwangerer helfen, Lücken im Impfstatus zu schließen (439).

### Redaktionsgruppe (Reihenfolge alphabetisch)

Dr. Carsten Hagenbeck, Prof. Dr. Kurt Hecher, PD Dr. Ulrich Pecks, PD Dr. Dietmar Schlembach, Prof. Dr. Ekkehard Schleußner\*, Prof. Dr. Rolf Schlösser, Dr. Janine Zöllkau

\*Korrespondierender Autor; [Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de](mailto:Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de)

Verantwortlich von Seiten der DGPI: Prof. Dr. Arne Simon, Prof. Dr. Tobias Tenenbaum, Priv.- Doz. Dr. med. Robin Kobbe

Verantwortlich von Seiten der NSK: Prof. Dr. Michael Abou-Dakn

Verantwortlich von Seiten der AGII: Prof. Dr. Werner Mendling

Ganz herzlichen Dank an alle, die sich an der Erstellung aktiv beteiligt haben.

### Literatur

1. Takla A M-KD, Bogdan C, Harder T, Ledig T, Neufeind J, Pecks U, Schleußner 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.
2. Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M, et al. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Curr Microbiol.* 2021;78(4):1099-114.
3. Cochrane. COVID-19 review of national clinical practice guidelines for key questions relating to the care of pregnant women and their babies: Cochrane; 2020 [International Consensus]. Available from: <https://pregnancy.cochrane.org/news/covid-19-review-national-clinical-practice-guidelines-key-questions-relating-care-pregnant>.
4. RKI. Erweiterte Hygienemaßnahmen im Gesundheitswesen im Rahmen der COVID-19 Pandemie 2020 [updated 05/13/2020. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/erweiterte\\_Hygiene.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/erweiterte_Hygiene.html).
5. Boelig RC, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. MFM guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020:100106.
6. DGGG. Empfohlene Präventionsmaßnahmen für die geburtshilfliche Versorgung in deutschen Krankenhäusern und Kliniken im Zusammenhang mit dem Coronavirus 16.03.2020. 2020 [updated 03/16/2020. Available from: [https://www.dggg.de/fileadmin/documents/Weitere\\_Nachrichten/2020/COVID-19\\_DGGG-Empfehlungen\\_fuer\\_Kreissaele\\_20200319\\_f.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/documents/Weitere_Nachrichten/2020/COVID-19_DGGG-Empfehlungen_fuer_Kreissaele_20200319_f.pdf).
7. DGPI. Umgang mit Neugeborenen SARS-CoV-2 positiver Mütter mit oder ohne klinische Erkrankung (COVID-19) 2020 [updated 03/31/2020. Available from: <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dggg-dgpm-umgang-mit-neugeborenen-sars-cov-2->

[positiver-muetter/](#).

8. RKI. COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) 2020 [updated 06222020. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html).
9. Jamieson DJ, Steinberg JP, Martinello RA, Perl TM, Rasmussen SA. Obstetricians on the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Front Lines and the Confusing World of Personal Protective Equipment. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1257-63.
10. Kagan KO, Chaoui R. Ultraschall in der Schwangerschaft während der Corona-Virus Pandemie: Ein praktisches Vorgehen. *Ultraschall Med*. 2020.
11. Bourne T, Leonardi M, Kyriacou C, Al-Memar M, Landolfo C, Cibula D, et al. ISUOG Consensus Statement on rationalization of gynecological ultrasound services in context of SARS-CoV-2. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):879-85.
12. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020.
13. CDC. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings 2020.
14. McIntosh JJ. Corticosteroid Guidance for Pregnancy during COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):809-12.
15. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: Pharmacologic Considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020.
16. Schleussner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(13):227-35; quiz 36.
17. Berghella V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues UpToDate®: UpToDate, Inc. ; 2020 [updated May 27, 2020. Literature review current through: Apr 2020;[Available from: [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%2019%20pregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%2019%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
18. D'Souza R, Malhame I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1110-20.
19. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
20. 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.
21. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):108.
22. D'Souza R, Malhame I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020.
23. Bongiovanni D, Klug M, Lazareva O, Weidlich S, Biasi M, Ursu S, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with a pro-thrombotic platelet phenotype. *Cell Death Dis*. 2021;12(1):50.
24. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-

64.

25. RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy 2020 [updated 06/04/2020. Version 10:[Available from:

<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-04-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.

26. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, et al. COVID-19 Coagulopathy in Pregnancy: Critical Review, Preliminary Recommendations and ISTH Registry - Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost.* 2020.

27. Kaptein FHJ, Stals MAM, Huisman MV, Klok FA. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgrad Med.* 2021;133(sup1):27-35.

28. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.

29. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1876-9.

30. AWMF. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 AWMF-Register-Nr 113/001 2021.

31. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-64.

32. Pourafkari L, Mirza-Aghzadeh-Attari M, Zarrintan A, Mousavi-Aghdas SA. Clinical Experience, Pathophysiology, and Considerations in the Prophylaxis and Treatment of Hypercoagulopathy of COVID-19: A Review Study. *Iran J Med Sci.* 2021;46(1):1-14.

33. Donders F, Lonnee-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, Martinez de Oliveira J, Judlin P, et al. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4).

34. Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, Blackwell SC, Sibai BM. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol.* 2020.

35. Oxford-Horrey C, Savage M, Prabhu M, Abramovitz S, Griffin K, LaFond E, et al. Putting It All Together: Clinical Considerations in the Care of Critically Ill Obstetric Patients with COVID-19. *Am J Perinatol.* 2020;37(10):1044-51.

36. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020.

37. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020.

38. 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. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-16.

39. 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. *J Clin Med.* 2021;10(2).

40. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:543-58.

41. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-



analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:490-501.

42. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. BMJ. 2020;369:m2107.

43. Remaeus K, Savchenko J, Brismar Wendel S, Gidlof SB, Graner S, Jones E, et al. Characteristics and short-term obstetric outcomes in a case series of 67 women tested positive for SARS-CoV-2 in Stockholm, Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020.

44. DGPM. CRONOS Registerstudie [Vorläufiger Datenstand 21.08.2021 (abschließende Auswertung ausstehend)]:[Available from: <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/covid-19/cronos-registerstudie/>].

45. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. BJOG. 2020.

46. Edward Morris POB, Gemma Goodyear, Sophie Relph, Jennifer Jardine, Anita Powell, Emma Gilgunn-Jones, Ed Mullins, Russell Viner, David Evans, Mary Ross-Davie. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy - Information for healthcare professionals 2020 [updated 05/13/2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-13-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>].

47. Gracia-Perez-Bonfils A, Martinez-Perez O, Llurba E, Chandrachan E. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:286-93.

48. Colon-Aponte C, Saad A, Ndubizu C, Galli J, Ahn H, Abhari P, et al. SARS-CoV-2 in pregnancy, placental fetal vascular malperfusion and the effect on fetal heart rate tracings. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021;224(2):S374-S.

49. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, Livanos AE, Spindler MP, Plitt T, et al. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. medRxiv. 2020.

50. Barth RE, De Regt MJA. Persistence of viral RNA in stool samples from patients recovering from covid-19. BMJ. 2020;369:m1724.

51. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. Int J Infect Dis. 2020;95:363-70.

52. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.

53. Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, et al. Cesarean Section or Vaginal Delivery to Prevent Possible Vertical Transmission From a Pregnant Mother Confirmed With COVID-19 to a Neonate: A Systematic Review. Front Med (Lausanne). 2021;8:634949.

54. Rottenstreich A, Tsur A, Braverman N, Kabiri D, Porat S, Benenson S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Israel: a multicenter prospective analysis. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(6):1401-5.

55. 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 Pediatr. 2021;175(8):817-26.

56. Cuerva MJ, Carbonell M, Martin Palumbo G, Lopez Magallon S, De La Calle M, Bartha JL. Personal Protective Equipment during the COVID-19 pandemic and operative time in cesarean section: retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020:1-4.

57. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 2020.

58. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattisson K, O'Brien P. SARS-CoV-2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* 2020.
59. e.V. DGfA-uV. COVID-19 Empfehlung der DGAV e.V. 2020 [updated 04/24/2020. Available from: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Stellungnahmen/Medizinische\\_Versorgung/DGAV\\_COVID\\_Empfehlung2.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/DGAV_COVID_Empfehlung2.pdf).
60. e.V. PDGfGuG. DGGG EMPFIEHLT: VÄTER BEI DER GEBURT ZULASSEN – AUCH IN ZEITEN DER CORONA-PANDEMIE 2020 [Pressemitteilung der DGGG]. Available from: <https://www.dggg.de/presse-news/pressemitteilungen/mitteilung/dggg-empfiehl-vater-bei-der-geburt-zulassen-auch-in-zeiten-der-corona-pandemie-1195/>.
61. Stillkommission N. Stillen und COVID-19 - Stellungnahme der Nationalen Stillkommission vom 11. März 2020 [updated 03/11/2020. Available from: <https://www.mri.bund.de/de/themen/nationale-stillkommission/stellungnahmen/stillen-covid-19/>.
62. Mayopoulos G, Ein-Dor T, Li K, Chan S, Dekel S. Giving birth under hospital visitor restrictions: Heightened acute stress in childbirth in COVID-19 positive women. *Res Sq.* 2020.
63. Waterman RS, Brzenski A, Robbins K, Frugoni B, Reyes G, Khoche S, et al. Recommendations for developing clinical care protocols during pandemics: From theory and practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(3):461-75.
64. Martinez Santos L, Olabarrieta Zarain U, Garcia Tranco A, Serna de la Rosa RM, Vallinas Hidalgo I, Marono Boedo MJ, et al. Anesthetic planning and management for a caesarian section in a pregnant woman affected by SARS-COV-2 pneumonia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2021;68(1):46-9.
65. Peter Kranke SW, Magdalena Sitter, Patrick Meybohm, Thierry Girard. Obstetric Anesthesia During the SARS-CoV-2 Pandemic – a Brief Overview of Published Recommendations for Action by National and International Specialist Societies and Committees. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2020;55(04):266-74.
66. Morau E, Bouvet L, Keita H, Vial F, Bonnet MP, Bonnin M, et al. Anaesthesia and intensive care in obstetrics during the COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):345-9.
67. Magoon R, Choudhary N, Saxena K. Labour analgesia in COVID-19 positive parturients: Points to ponder! *Trends Anaesth Crit.* 2021;38:16-7.
68. Landau R. COVID-19 Pandemic and Obstetric Anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):327-8.
69. Bauer ME, Bernstein K, Dinges E, Delgado C, El-Sharawi N, Sultan P, et al. Obstetric Anesthesia During the COVID-19 Pandemic. *Anesth Analg.* 2020;131(1):7-15.
70. Mihaela Podovei KB, Ronald George, Ashraf Habib, Rachel Kacmar, Brian Bateman and Ruth Landau. Interim Considerations for Obstetric Anesthesia Care related to COVID19 [PDF]. 2020 [updated 05/22/2020. Available from: [https://soap.org/wp-content/uploads/2020/05/SOAP\\_COVID-19\\_Obstetric\\_Anesthesia\\_Care\\_052220.pdf](https://soap.org/wp-content/uploads/2020/05/SOAP_COVID-19_Obstetric_Anesthesia_Care_052220.pdf).
71. RCOG TRCoOaG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy Information for healthcare professionals 2020 [Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-07-24-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
72. WHO. Q&A: Pregnancy, childbirth and COVID-19 2020 [updated 18 March 2020 Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-and-childbirth>.

73. Benlolo S, Nensi A, Campbell DM, Assouad C, Taylor TS, Shore EM. The Use of In Situ Simulation to Enhance COVID-19 Pandemic Preparedness in Obstetrics. *Cureus*. 2021;13(1).
74. ACOG. Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) 2020 [updated 05/19/2020. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>.
75. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
76. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081-90.
77. RKI. SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 2020.
78. (WHO) WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected, interim guidance 27 May 2020 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
79. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc*. 2021;5(2):113-21.
80. Martenot A, Labbassi I, Delfils-Stern A, Monroy O, Langlet C, Pichault-Klein V, et al. Favorable outcomes among neonates not separated from their symptomatic SARS-CoV-2-infected mothers. *Pediatric Research*. 2021;90(1):8-11.
81. CDC. Care for newborns. 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
82. ACOG. Summary of Key Updates (September 25,2020). 2020.
83. Minckas N, Medvedev MM, Adejuyigbe EA, Brotherton H, Chellani H, Estifanos AS, et al. Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to SARS-CoV-2 infection. *Eclinicalmedicine*. 2021;33.
84. Wang YY, Chen L, Wu TC, Shi HF, Li Q, Jiang H, et al. Impact of Covid-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China. *Bmc Medicine*. 2020;18(1).
85. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Evaluation and Management Considerations for Neonates At Risk for COVID-19. 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>.
86. Mand N, Iannaccone A, Longardt AC, Hutten M, Mense L, Oppelt P, et al. Neonatal outcome following maternal infection with SARS-CoV-2 in Germany: COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021.
87. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, Vural M, Mestrovic J, Carrasco-Sanz A, et al. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr*. 2020;223:234-6.
88. Peng S, Zhu H, Yang L, Cao L, Huang X, Dynes M, et al. A study of breastfeeding practices, SARS-CoV-2 and its antibodies in the breast milk of mothers confirmed with COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;4:100045.
89. Bhatt H. Should COVID-19 Mother Breastfeed her Newborn Child? A Literature Review on the Safety of Breastfeeding for Pregnant Women with COVID-19. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(1):71-5.
90. Haiek LN, LeDrew M, Charette C, Bartick M. Shared decision-making for infant feeding and care during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Matern Child Nutr*.

2021;17(2):e13129.

91. Sanchez-Luna M, Fernandez Colomer B, de Alba Romero C, Alarcon Allen A, Bana Souto A, Camba Longueira F, et al. Neonates Born to Mothers With COVID-19: Data From the Spanish Society of Neonatology Registry. *Pediatrics*. 2021;147(2).
92. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. Corrigendum to: A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020.
93. Gross R, Conzelmann C, Muller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020.
94. Martins-Filho PR, Santos VS, Santos HP, Jr. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e59.
95. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin NH, Bode L, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA*. 2020.
96. Vasques da Costa A, Purcell Goes C, Gama P. Breastfeeding importance and its therapeutic potential against SARS-CoV-2. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14744.
97. Dong Y, Chi X, Hai H, Sun L, Zhang M, Xie WF, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1467-9.
98. Gao X, Wang S, Zeng W, Chen S, Wu J, Lin X, et al. Clinical and immunologic features among COVID-19-affected mother-infant pairs: antibodies to SARS-CoV-2 detected in breast milk. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100752.
99. Bertino E, Moro GE, De Renzi G, Viberti G, Cavallo R, Coscia A, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Milk From COVID-19 Positive Mothers and Follow-Up of Their Infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8.
100. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk. *Iscience*. 2020;23(11).
101. Demers-Mathieu V, DaPra C, Mathijssen GB, Medo E. Previous viral symptoms and individual mothers influenced the leveled duration of human milk antibodies cross-reactive to S1 and S2 subunits from SARS-CoV-2, HCoV-229E, and HCoV-OC43. *Journal of Perinatology*. 2021;41(5):952-60.
102. Quitadamo PA, Comegna L, Cristalli P. Anti-Infective, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Properties of Breast Milk Factors for the Protection of Infants in the Pandemic From COVID-19. *Frontiers in Public Health*. 2021;8.
103. Martins-Filho PR, Tanajura DM, Santos HP, Jr., Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;250:255-6.
104. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020.
105. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
106. Gerste RD. Thrombose-Pathogenese: Endotheldysfunktion bei COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020;22-23/2020:2.
107. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
108. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):351-68.

109. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, Illuzzi JL, Sussman LS, Lipkind HS, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients Admitted for Childbirth in Southern Connecticut. *JAMA*. 2020.
110. Zöllkau J BM, Scherag A, Schleußner E, Groten T. Periodenprävalenz von SARS-CoV-2 in einer unselektierten Stichprobe schwangerer Frauen in Jena – Thüringen. *ZGN*2020.
111. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020.
112. Stanczyk P, Jachymski T, Sieroszewski P. COVID-19 during pregnancy, delivery and postpartum period based on EBM. *Ginekol Pol*. 2020;91(7):417-23.
113. Selim M, Mohamed S, Abdo M, Abdelhaffez A. Is COVID-19 Similar in Pregnant and Non-Pregnant Women? *Cureus*. 2020;12(6):e8888.
114. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e62.
115. Thompson JL, Nguyen LM, Noble KN, Aronoff DM. COVID-19-related disease severity in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2020:e13339.
116. Hanna N, Hanna M, Sharma S. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *Am J Reprod Immunol*. 2020:e13317.
117. Molteni E, Astley CM, Ma W, Sudre CH, Magee LA, Murray B, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pregnant women: characterization of symptoms and syndromes predictive of disease and severity through real-time, remote participatory epidemiology. *medRxiv*. 2020.
118. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, Vanderhoeven J, Hendrickson S, Coler B, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):75 e1- e16.
119. 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.
120. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grunebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med*. 2020.
121. Sahu AK, Sreepadmanabh M, Rai M, Chande A. SARS-CoV-2: phylogenetic origins, pathogenesis, modes of transmission, and the potential role of nanotechnology. *Virusdisease*. 2021;1-12.
122. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One*. 2021;16(5):e0251123.
123. Badr DA, Picone O, Bevilacqua E, Carlin A, Meli F, Sibiude J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(10):2535-43.
124. Blitz MJ, Rochelson B, Prasannan L, Shan W, Chervenak FA, Nimaroff M, et al. Race/ethnicity and spatiotemporal trends in SARS-CoV-2 prevalence on obstetrical units in New York. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100212.
125. Emeruwa UN, Spiegelman J, Ona S, Kahe K, Miller RS, Fuchs KM, et al. Influence of Race and Ethnicity on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Rates and Clinical Outcomes in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020.
126. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et

- al. SARS-CoV-2 seroprevalence among parturient women in Philadelphia. *Sci Immunol*. 2020;5(49).
127. 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.
128. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7.
129. Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, Fuld J, Parise M, Kang GJ, et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(33):1122-6.
130. Pineles BL, Alamo IC, Farooq N, Green J, Blackwell SC, Sibai BM, et al. Racial-ethnic disparities and pregnancy outcomes in SARS-CoV-2 infection in a universally-tested cohort in Houston, Texas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020.
131. Prasannan L, Rochelson B, Shan W, Nicholson K, Solmonovich R, Kulkarni A, et al. Social determinants of health and coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(4):100349.
132. Haizler-Cohen L, Moncada K, Collins A, Davidov A, Fruhman G. 611 Racial, ethnic and socioeconomic disparities in susceptibility to SARS-CoV-2 in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(2):S383-S4.
133. Metz TD, Collier C, Hollier LM. Maternal Mortality From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):313-6.
134. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(7):101826.
135. Kucirka LM, Norton A, Sheffield J. Severity of COVID-19 In Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Am J Reprod Immunol*. 2020:e13332.
136. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100118.
137. Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, Yu HB, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):564.
138. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:559-62.
139. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(7):819-22.
140. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1347-54.



141. Panagiotakopoulos L, Myers TR, Gee J, Lipkind HS, Kharbanda EO, Ryan DS, et al. SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized Pregnant Women: Reasons for Admission and Pregnancy Characteristics - Eight U.S. Health Care Centers, March 1-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(38):1355-9.
142. Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, et al. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(3):100319.
143. Reis H, Boldrini NAT, Caldas JVJ, Paz A, Ferrugini CLP, Miranda AE. Severe coronavirus infection in pregnancy: challenging cases report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e49.
144. Barbero P, Muguerza L, Herraiz I, Garcia Burguillo A, San Juan R, Forcen L, et al. SARS-CoV-2 in pregnancy: characteristics and outcomes of hospitalized and non-hospitalized women due to COVID-19. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-7.
145. San-Juan R, Barbero P, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Hernandez-Jimenez P, et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100407.
146. ICNARC ICNARC. Report on COVID-19 in critical care: England, Wales and Northern Ireland. 2021 [updated 15.01.2021. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>.
147. Polcer RE, Jones E, Pettersson K. A Case Series on Critically Ill Pregnant or Newly Delivered Patients with Covid-19, Treated at Karolinska University Hospital, Stockholm. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021;2021:8868822.
148. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):77 e1- e14.
149. 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.* 2020;370:m3320.
150. 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.
151. Cohen J, Vignaux O, Jacquemard F. Covid-19 in pregnant women: General data from a French National Survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:267-8.
152. 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.
153. 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. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154(2):212-9.
154. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16):E540-E8.
155. Driggin E, Maddox TM, Ferdinand KC, Kirkpatrick JN, Ky B, Morris AA, et al. ACC Health Policy Statement on Cardiovascular Disease Considerations for COVID-19 Vaccine Prioritization: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1938-48.
156. Govender R, Moodley J, Naicker T. The COVID-19 Pandemic: an Appraisal of its Impact

- on Human Immunodeficiency Virus Infection and Pre-Eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(2):9.
157. Gleeson S, Noori M, Lightstone L, Webster P. Lesson for the clinical nephrologist: Kidney transplant, COVID-19 and pregnancy. *J Nephrol.* 2021;34(2):369-71.
  158. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100446.
  159. Di Mascio D, COVID Wwgo. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-COV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
  160. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS- CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):39.
  161. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020:e13306.
  162. Oncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2020.
  163. Pirkle CM. Evidence based care for pregnant women with covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3510.
  164. 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 Obstet Gynecol.* 2021;57(2):224-31.
  165. 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.
  166. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at  $\geq 20$  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.
  167. Pastick KA, Nicol MR, Smyth E, Zash R, Boulware DR, Rajasingham R, et al. A Systematic Review of Treatment and Outcomes of Pregnant Women With COVID-19-A Call for Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(9):ofaa350.
  168. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714-7.
  169. 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 Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573-81.
  170. Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-6.
  171. 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.* 2020;127(13):1618-26.
  172. 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 Childbirth*. 2021;21(1):305.

173. Statistisches Bundesamt über [de.statista.com](https://de.statista.com/statistik/daten/studie/285595/umfrage/muettersterblichkeit-in-west-und-ostdeutschland-in-den-jahren-von-1980-bis-2016-2019). Durchschnittliche Müttersterblichkeit in West- und Ostdeutschland in den Jahren von 1980 bis 2016 2019 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/285595/umfrage/muettersterblichkeit-in-deutschland/#statisticContainer>]

174. Adhikari EH, SoRelle JA, McIntire DD, Spong CY. Increasing severity of COVID-19 in pregnancy with Delta (B.1.617.2) variant surge. *Am J Obstet Gynecol*. 2021.

175. 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. *medRxiv*. 2021:2021.07.22.21261000.

176. Li W, Yu N, Kang Q, Zeng W, Deng D, Chen S, et al. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *Am J Reprod Immunol*. 2020:e13340.

177. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):262-72.

178. 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. *Sci Rep*. 2021;11(1):6928.

179. Longardt AC, Winkler VP, Pecks U. [SARS-CoV-2 and Perinatal Aspects]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2020;224(4):181-6.

180. Massarotti C, Adriano M, Cagnacci A, Gorlero F, Gustavino C, Vallerino G, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infections in pregnant patients in an Italian city during the complete lockdown. *J Med Virol*. 2020.

181. Tanacan A, Erol SA, Turgay B, Anuk AT, Secen EI, Yegin GF, et al. The rate of SARS-CoV-2 positivity in asymptomatic pregnant women admitted to hospital for delivery: Experience of a pandemic center in Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:31-4.

182. Herraiz I, Folgueira D, Villalain C, Forcen L, Delgado R, Galindo A. Universal screening for SARS-CoV-2 before labor admission during Covid-19 pandemic in Madrid. *J Perinat Med*. 2020.

183. Miller ES, Grobman WA, Sakowicz A, Rosati J, Peaceman AM. Clinical Implications of Universal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Testing in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):232-4.

184. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020.

185. Reale SC, Lumbreras-Marquez MI, King CH, Burns SL, Fields KG, Diouf K, et al. Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(1):24-33.

186. Trippella G, Ciarcia M, Ferrari M, Buzzatti C, Maccora I, Azzari C, et al. COVID-19 in Pregnant Women and Neonates: A Systematic Review of the Literature with Quality Assessment of the Studies. *Pathogens*. 2020;9(6).

187. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Figueras F, Gomez-Roig MD, Gratacos E. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. *Lancet*. 2020;396(10250):530-1.

188. Marin Gabriel MA, Reyne Vergeli M, Caserio Carbonero S, Sole L, Carrizosa Molina T, Rivero Calle I, et al. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their First Month

of Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2020.

189. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, Chambers BD, Krakow D, Berghella V, et al. Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People. *Obstet Gynecol*. 2020;136(6):1117-25.
190. Gupta S, Kaushik A, Kest H, Charles AK, De Bruin W, Colletti M, et al. Severe Enteritis as the Sole Manifestation of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Adolescent Patients. *Case Rep Infect Dis*. 2020;2020:8823622.
191. Schwartz RA, Lambert WC. COVID-19-specific skin changes related to SARS-CoV-2: Visualizing a monumental public health challenge. *Clin Dermatol*. 2021;39(3):374-9.
192. Rodriguez-Cerdeira C, Uribe-Camacho BI, Silverio-Carrasco L, Mendez W, Mahesh AR, Tejada A, et al. Cutaneous Manifestations in COVID-19: Report on 31 Cases from Five Countries. *Biology (Basel)*. 2021;10(1).
193. Shahidi Dadras M, Diab R, Ahadi M, Abdollahimajd F. Generalized pustular psoriasis following COVID-19. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14595.
194. Cruz-Lemini M, Ferriols Perez E, de la Cruz Conty ML, Cano Aguilar A, Encinas Pardilla MB, Prats Rodriguez P, et al. Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. *Viruses*. 2021;13(1).
195. Yang H, Sun G, Tang F, Peng M, Gao Y, Peng J, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *J Infect*. 2020.
196. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111 e1-e14.
197. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15-27.
198. 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.
199. 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. *Hum Reprod*. 2021;36(1):40-7.
200. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1635-40.
201. Varma P, Lybrand ZR, Antopia MC, Hsieh J. Novel Targets of SARS-CoV-2 Spike Protein in Human Fetal Brain Development Suggest Early Pregnancy Vulnerability. *Front Neurosci*. 2020;14:614680.
202. Celik T, Simsek A, Koca CF, Aydin S, Yasar S. Evaluation of cochlear functions in infants exposed to SARS-CoV-2 intrauterine. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(4):102982.
203. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):586-92.
204. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(24):E647-E50.
205. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. WITHDRAWN: A mechanistic analysis placental intravascular thrombus formation in COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol*. 2020;46:151529.
206. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-

positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020.

207. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29.
208. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):8.
209. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021;104:261-6.
210. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vazquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Nunez A, et al. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19. *Cells*. 2021;10(2).
211. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:7-11.
212. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *medRxiv*. 2021.
213. Gulersen M, Prasannan L, Tam HT, Metz CN, Rochelson B, Meirowitz N, et al. Histopathological evaluation of placentas after diagnosis of maternal SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100211.
214. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis SSM, Koopman LP, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):556-61.
215. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(11).
216. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Soderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 2020.
217. Papageorgiou 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;225(3):289 e1- e17.
218. Zelop CM, Bonney EA. COVID-19 in pregnancy: possible mechanisms not to be discounted. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020:1-4.
219. Abbas AM, Ahmed OA, Shaltout AS. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis. *Scand J Immunol*. 2020;92(3):e12918.
220. Todros T, Masturzo B, De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:330.
221. Madden N, Emeruwa U, Polin M, Bejerano S, Gyamfi-Bannerman C, Booker WA. 32 COVID-19 and new hypertensive disease in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(2):S23-S4.
222. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):623-4.
223. Ville S, Le Bot S, Chapelet-Debout A, Blancho G, Fremeaux-Bacchi V, Deltombe C, et al. Atypical HUS relapse triggered by COVID-19. *Kidney Int*. 2021;99(1):267-8.
224. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG*. 2020;127(11):1381.
225. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-

eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374-80.

226. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:189.

227. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020.

228. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020.

229. Stumpfe FM, Titzmann A, Schneider MO, Stelzl P, Kehl S, Fasching PA, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - a Review of the Current Literature and Possible Impact on Maternal and Neonatal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(4):380-90.

230. Martinez-Perez O, Prats Rodriguez P, Muner Hernandez M, Encinas Paredilla MB, Perez Perez N, Vila Hernandez MR, et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):273.

231. Rodrigues ML, Gasparinho G, Sepulveda F, Matos T. Signs suggestive of congenital SARS-CoV-2 infection with intrauterine fetal death: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:508-9.

232. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020.

233. Saccone G, Zullo F, Di Mascio D. Coronavirus disease 2019 vaccine in pregnant women: not so far! The importance of counseling and the need for evidence-based data. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(3):100324.

234. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(4):585-96.

235. Thayer ZM, Gildner TE. COVID-19-related financial stress associated with higher likelihood of depression among pregnant women living in the United States. *Am J Hum Biol*. 2020:e23508.

236. Zhou Y, Shi H, Liu Z, Peng S, Wang R, Qi L, et al. The prevalence of psychiatric symptoms of pregnant and non-pregnant women during the COVID-19 epidemic. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):319.

237. Ayaz R, Hocaoglu M, Gunay T, Yardimci OD, Turgut A, Karateke A. Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. *J Perinat Med*. 2020.

238. Farrell T, Reagu S, Mohan S, Elmidany R, Qaddoura F, Ahmed EE, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the perinatal mental health of women. *J Perinat Med*. 2020.

239. Perzow SED, Hennessey EP, Hoffman MC, Grote NK, Davis EP, Hankin BL. Mental health of pregnant and postpartum women in response to the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord Rep*. 2021;4:100123.

240. Jiang H, Jin L, Qian X, Xiong X, La X, Chen W, et al. Maternal Mental Health Status and Approaches for Accessing Antenatal Care Information During the COVID-19 Epidemic in China: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(1):e18722.

241. Li C, Huo L, Wang R, Qi L, Wang W, Zhou X, et al. The prevalence and risk factors of depression in prenatal and postnatal women in China with the outbreak of Corona Virus Disease 2019. *J Affect Disord*. 2021;282:1203-9.

242. Zhou Y, Wang R, Liu L, Ding T, Huo L, Qi L, et al. The impact of lockdown policy on depressive symptoms among pregnant women in China: mediating effects of internet use and family support. *Glob Health Res Policy*. 2021;6(1):11.
243. Goyal D, Selix NW. Impact of COVID-19 on Maternal Mental Health. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021;46(2):103-9.
244. Osborne LM, Kimmel MC, Surkan PJ. The Crisis of Perinatal Mental Health in the Age of Covid-19. *Matern Child Health J*. 2021;25(3):349-52.
245. Quistorff JL, Saeed H, Lopez C, Andescavage NN, Limperopoulos C. 938 Pregnancy and COVID-19: the impact on maternal mental health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(2):S582-S3.
246. Akgor U, Fadiloglu E, Soyak B, Unal C, Cagan M, Temiz BE, et al. Anxiety, depression and concerns of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):125-30.
247. Keenan-Devlin LS, Romero J, Smart BP, Docheva N, Borders A. 863 COVID-19-related perinatal stress associated with increased depression risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(2):S536-S7.
248. Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Reprod Health*. 2021;18(1):10.
249. Naghizadeh S, Mirghafourvand M, Mohammadirad R. Domestic violence and its relationship with quality of life in pregnant women during the outbreak of COVID-19 disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):88.
250. Hamzehgardeshi Z, Omidvar S, Amoli AA, Firouzbakht M. Pregnancy-related anxiety and its associated factors during COVID-19 pandemic in Iranian pregnant women: a web-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):208.
251. Fan S, Guan J, Cao L, Wang M, Zhao H, Chen L, et al. Psychological effects caused by COVID-19 pandemic on pregnant women: A systematic review with meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2021;56:102533.
252. Saadati N, Afshari P, Boostani H, Beheshtinasab M, Abedi P, Maraghi E. Health anxiety and related factors among pregnant women during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study from Iran. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):95.
253. Lopez-Morales H, Del Valle MV, Canet-Juric L, Andres ML, Galli JI, Poo F, et al. Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Psychiatry Res*. 2021;295:113567.
254. Fumagalli S, Ornaghi S, Borrelli S, Vergani P, Nespoli A. The experiences of childbearing women who tested positive to COVID-19 during the pandemic in northern Italy. *Women Birth*. 2021.
255. Liang P, Wang Y, Shi S, Liu Y, Xiong R. Prevalence and factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic among women in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):557.
256. An R, Chen X, Wu Y, Liu J, Deng C, Liu Y, et al. A survey of postpartum depression and health care needs among Chinese postpartum women during the pandemic of COVID-19. *Arch Psychiatr Nurs*. 2021;35(2):172-7.
257. Jelly P, Chadha L, Kaur N, Sharma S, Sharma R, Stephen S, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the Psychological Status of Pregnant Women. *Cureus*. 2021;13(1):e12875.
258. Dell'Utri C, Manzoni E, Cipriani S, Spizzico C, Dell'Acqua A, Barbara G, et al. Effects of SARS Cov-2 epidemic on the obstetrical and gynecological emergency service accesses. What happened and what shall we expect now? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254:64-8.
259. Meyer R, Levin G, Hendin N, Katorza E. Impact of the COVID-19 Outbreak on Routine

Obstetrical Management. *Isr Med Assoc J.* 2020;8(22):417-22.

260. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2529-43.

261. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020.

262. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1030.

263. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):264-9.

264. Abdel-Razeq S, Alien A, Lundsberg L, Culhane JF. 763 Hemostasis changes among COVID-19 gravidas during SARS-CoV-2 pandemic on rotational thromboelastography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021;224(2):S477-S.

265. Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, Naqvi M, Mamelak AN. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary.* 2020.

266. Tutiya CT, Siaulys MM, Kondo MM, Miglioli-Galvao L, E CAG, Pinheiro CC, et al. Possible formation of pulmonary microthrombi in the early puerperium of pregnant women critically ill with COVID-19: Two case reports. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00237.

267. Kinsey KE, Ganz E, Khalil S, Brustman L. Intraoperative coagulopathy during cesarean section as an unsuspected initial presentation of COVID-19: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):481.

268. Ostovan VR, Foroughi R, Rostami M, Almasi-Dooghaee M, Esmaili M, Bidaki AA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. *J Neurol.* 2021;268(10):3549-60.

269. LaRoy M, McGuire M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection. *Am J Emerg Med.* 2021;47:329 e1- e2.

270. Robert-Koch-Institut FCa. Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut. 2021:11.

271. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S309-S19.

272. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czaprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1347-50.

273. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1342-6.

274. RCOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. [Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>

275. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets.* 2020;31(6):740-5.

276. Bivia-Roig G, La Rosa VL, Gomez-Tebar M, Serrano-Raya L, Amer-Cuenca JJ, Caruso S, et al. Analysis of the Impact of the Confinement Resulting from COVID-19 on the Lifestyle and Psychological Wellbeing of Spanish Pregnant Women: An Internet-Based Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16).

277. COV-PREG-COAG. International Registry on Pregnancy and COVID-19 Associated Coagulopathy [Available from: [https://www.isth.org/page/IntlRegistry\\_Covid-19\\_Preg\\_Coag](https://www.isth.org/page/IntlRegistry_Covid-19_Preg_Coag).

278. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A,

- Desconclois C, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1648-52.
279. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-72.
280. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(5):e01136.
281. Thomas P, Alexander PE, Ahmed U, Elderhorst E, El-Khechen H, Mammen MJ, et al. Vertical transmission risk of SARS-CoV-2 infection in the third trimester: a systematic scoping review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-8.
282. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572.
283. Elkafrawi D, Joseph J, Schiattarella A, Rodriguez B, Sisti G. Intrauterine transmission of COVID-19 in Pregnancy: case report and review of literature. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020041.
284. 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.
285. 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.
286. 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. *Hum Reprod.* 2021;36(4):899-906.
287. 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 Vis Obgyn.* 2021;13(1):53-66.
288. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5.
289. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722-5.
290. Sagheb S, Lamsehchi A, Jafary M, Atef-Yekta R, Sadeghi K. Two seriously ill neonates born to mothers with COVID-19 pneumonia- a case report. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):137.
291. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020.
292. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(2):113-21.
293. Patil UP, Krishnan P, Abudinen-Vasquez S, Maru S, Noble L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Positive Newborns of COVID-19 Mothers After Dyad-Care: A Case Series. *Cureus.* 2021;13(1):e12528.
294. Barcelos I, Penna IAA, Soligo AG, Costa ZB, Martins WP. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(3):207-15.
295. Wang N, Qin L, Ma L, Yan H. Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

- (SARS-CoV-2) on reproductive system. *Stem Cell Res.* 2021;52:102189.
296. Llorca J, Lechosa-Muniz C, Gortazar P, Fernandez-Ortiz M, Jubete Y, Cabero MJ, et al. COVID-19 in a cohort of pregnant women and their descendants, the MOACC-19 study. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044224.
  297. Askary E, Poordast T, Shiravani Z, Ali MA, Hashemi A, Naseri R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestations during pregnancy in all three trimesters: A case series. *Int J Reprod Biomed.* 2021;19(2):191-204.
  298. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:180-6.
  299. Halici-Ozturk F, Ocal FD, Aydin S, Tanacan A, Ayhan SG, Altinboga O, et al. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. *Placenta.* 2021;106:25-9.
  300. Sukhikh G, Petrova U, Prikhodko A, Starodubtseva N, Chingin K, Chen H, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology. *Viruses.* 2021;13(3).
  301. Yuan J, Qian H, Cao S, Dong B, Yan X, Luo S, et al. Is there possibility of vertical transmission of COVID-19: a systematic review. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):423-34.
  302. Rubio Lorente AM, Pola Guillen M, Lopez Jimenez N, Moreno-Cid Garcia-Suelto M, Rodriguez Rodriguez E, Pascual Pedreno A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester. Is there evidence of vertical transmission? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-3.
  303. Mongula JE, Frenken MWE, van Lijnschoten G, Arents NLA, de Wit-Zuurendonk LD, Schimmel-de Kok APA, et al. COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
  304. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020.
  305. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020.
  306. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020.
  307. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jatton K, Dubruc E, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020.
  308. Patane L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020:100145.
  309. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020.
  310. Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and TMPRSS2 in the human trophoctoderm and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
  311. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk CE, Li S, et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020.
  312. Faure-Bardon V, Isnard P, Roux N, Leruez-Ville M, Molina T, Bessieres B, et al.



Anatomical and timely assessment of protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, SARS-CoV-2 specific receptor, in fetal and placental tissues: new insight for perinatal counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.

313. Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol.* 2020;10(8):200162.

314. Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C, et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta.* 2020;100:69-74.

315. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020;9.

316. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-9.

317. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells.* 2020;9(8).

318. Hijona Elosegui JJ, Carballo Garcia AL, Fernandez Riquez AC, Bermudez Quintana M, Exposito Montes JF. Does the maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 occur during pregnancy? *Rev Clin Esp.* 2020.

319. Auriti C, De Rose DU, Tzialla C, Caforio L, Ciccia M, Manzoni P, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are Hypotheses More than Evidences? *Am J Perinatol.* 2020;37(S 02):S31-S8.

320. Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, Alpern S, Many A, Yousovic R, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG.* 2021;128(1):97-100.

321. Ansari K, Kew T, Allotey J, Thangaratinam S. Mother-to-child transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: review of classification systems and systematic reviews. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2021;33(5):391-9.

322. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020.

323. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, Rajaram V, Collins RRJ, Savani RC, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(9):e265-e7.

324. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-8.

325. 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.* 2020;127(11):1324-36.

326. 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.

327. Stanoeva KR, van der Eijk AA, Meijer A, Kortbeek LM, Koopmans MPG, Reusken C. Towards a sensitive and accurate interpretation of molecular testing for SARS-CoV-2: a rapid review of 264 studies. *Euro Surveill.* 2021;26(10).

328. Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Mor GG. Covid-19 pandemic and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020.

329. Dubelbeiss E, Silverberg M, White C, Jaspan D, Goldberg J, Haines C. Repeat positive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (coronavirus disease 2019) testing  $\geq 90$  days apart in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(3):100331.

330. Baptiste C, Breslin N, Chong A, Vallese F, Costabile BK, Fuchs K, et al. 919 Rates of seroprevalance of COVID-19 among pregnant patients in New York City. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(2):S571-S.
331. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
332. Alay I, Yildiz S, Kaya C, Yasar KK, Aydin OA, Karaosmanoglu HK, et al. The clinical findings and outcomes of symptomatic pregnant women diagnosed with or suspected of having coronavirus disease 2019 in a tertiary pandemic hospital in Istanbul, Turkey. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020.
333. Francis S, Mathew RP, Khalid ZA. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy: Does Non-contrast Chest Computed Tomography (CT) Have a Role in Its Evaluation and Management? *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(4):272-4.
334. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, et al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clin Imaging*. 2021;75:75-82.
335. Chong WH, Saha BK, Conuel E, Chopra A. The incidence of pleural effusion in COVID-19 pneumonia: State-of-the-art review. *Heart Lung*. 2021;50(4):481-90.
336. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiología*. 2021;63(1):56-73.
337. Yassa M, Yirmibes C, Cavusoglu G, Eksi H, Dogu C, Usta C, et al. Outcomes of universal SARS-CoV-2 testing program in pregnant women admitted to hospital and the adjuvant role of lung ultrasound in screening: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(22):3820-6.
338. Peixoto AO, Costa RM, Uzun R, Fraga AMA, Ribeiro JD, Marson FAL. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. *Pulmonology*. 2021.
339. Deng Q, Cao S, Wang H, Zhang Y, Chen L, Yang Z, et al. Application of quantitative lung ultrasound instead of CT for monitoring COVID-19 pneumonia in pregnant women: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):259.
340. Sperandeo M, Trovato GM. Care of future mothers amid the COVID-19 outbreak: is there a monitoring role for lung ultrasound? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):469-70.
341. Quarato CMI, Venuti M, Lacedonia D, Simeone A, Sperandeo M. Diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia in pregnant women: is lung ultrasound appropriate? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):467-8.
342. Duffy CR, Hart JM, Modest AM, Hacker MR, Golen T, Li Y, et al. Lymphopenia and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Among Hospitalized Obstetric Patients. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):229-31.
343. Wei L, Gao X, Chen S, Zeng W, Wu J, Lin X, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e19642.
344. Vivanti AJ, Mattern J, Vauloup-Fellous C, Jani J, Rigonnot L, El Hachem L, et al. Retrospective Description of Pregnant Women Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, France. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2069-76.
345. Copaescu A, James F, Mouhtouris E, Vogrin S, Smibert OC, Gordon CL, et al. The Role of Immunological and Clinical Biomarkers to Predict Clinical COVID-19 Severity and Response to Therapy-A Prospective Longitudinal Study. *Front Immunol*. 2021;12:646095.
346. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, Anuk AT, Yucel Yetiskin FD, Biriken D, et al. The impact

of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. *Cytokine*. 2021;140:155431.

347. Liu YM, Xie J, Chen MM, Zhang X, Cheng X, Li H, et al. Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. *Med (N Y)*. 2021;2(1):38-48 e2.

348. Zhou J, Wang Y, Zhao J, Gu L, Yang C, Wang J, et al. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3):565-74.

349. Kubiak JM, Murphy EA, Yee J, Cagino KA, Friedlander RL, Glynn SM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 serology levels in pregnant women and their neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):73 e1- e7.

350. Federici L, Picone O, Dreyfuss D, Sibiude J. Successful continuation of pregnancy in a patient with COVID-19-related ARDS. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8).

351. Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: Overlapping Clinical Pictures in Two Gravid Patients. *AJP Rep*. 2020;10(2):e179-e82.

352. Zitiello A, Grant GE, Ben Ali N, Feki A. Thrombocytopaenia in pregnancy: the importance of differential diagnosis during the COVID-19 pandemic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020:1-3.

353. Ahmed I, Eltaweel N, Antoun L, Rehal A. Severe pre-eclampsia complicated by acute fatty liver disease of pregnancy, HELLP syndrome and acute kidney injury following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8).

354. Avila WS, Carvalho RC. COVID-19: A New Challenge in Pregnancy and Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):1-4.

355. Dap M, Morel O. Proteinuria in Covid-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:612.

356. López Pérez V, Cora Vicente J, Echeverría Granados C, Salcedo Vázquez ML, Estol F, Tebar Cuesta MY. Postpartum consciousness disturbance: Can COVID-19 cause posterior reversible encephalopathy syndrome? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. 2020;67(9):511-5.

357. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):19.

358. AWMF. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 2021 [updated 05.10.2021. Available from:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-10\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf).

359. RECOVERY Collaborative Group PWH, Marion Mafham, Leon Peto, Mark Campbell, Guilherme Pessoa-Amorim, Enti Spata, Natalie Staplin, Jonathan R Emberson, Benjamin Prudon, Paul Hine, Thomas Brown, Christopher A Green, Rahuldeb Sarkar, Purav Desai, Bryan Yates, Tom Bewick, Simon Tiberi, Tim Felton, J Kenneth Baillie, Maya H Buch, Lucy C Chappell, Jeremy N Day, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Edmund Juszczak, Wei Shen Lim, Alan Montgomery, Andrew Mumford, Kathryn Rowan, Guy Thwaites, David M Weinreich, Richard Haynes, Martin J Landray. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021061521258542. 2021.

360. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223603.

361. Puchner A, Grochenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued

- by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1-2):29-44.
362. Mayer C, VanHise K, Caskey R, Naqvi M, Burwick RM. Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in Pregnancy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021.
363. Wieringa JW, van der Woude CJ. Effect of biologicals and JAK inhibitors during pregnancy on health-related outcomes in children of women with inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;44-45:101665.
364. Agrawal M, Kim ES, Colombel JF. JAK Inhibitors Safety in Ulcerative Colitis: Practical Implications. *J Crohns Colitis.* 2020;14(Supplement\_2):S755-S60.
365. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2494-500.
366. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf.* 2016;39(8):755-62.
367. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S. Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X19899296.
368. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Quach C, Kassai B, et al. Available medications used as potential therapeutics for COVID-19: What are the known safety profiles in pregnancy. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251746.
369. RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy 2021 [updated 25.08.2021. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-08-25-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v14.pdf>.
370. Medicine SfM-F. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19 2021 [updated 01.07.2021. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM\\_COVID\\_Management\\_of\\_COVID\\_pos\\_preg\\_patients\\_2-2-21\\_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf).
371. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gotestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):238-45.
372. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016;26(5):667-71.
373. Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, et al. Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(8):1505-7.
374. Abdullah S, Bashir N, Mahmood N. Use of intravenous tocilizumab in pregnancy for severe coronavirus disease 2019 pneumonia: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):426.
375. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
376. Jimenez-Lozano I, Caro-Teller JM, Fernandez-Hidalgo N, Miarons M, Frick MA, Batllori Badia E, et al. Safety of tocilizumab in COVID-19 pregnant women and their newborn: A retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):1062-70.
377. Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, Picone O, Treluyer JM, Mandelbrot L. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus

- disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100159.
378. Tada Y, Sakai M, Nakao Y, Maruyama A, Ono N, Koarada S. Placental transfer of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1694-5.
  379. Saito J, Yakuwa N, Takai C, Nakajima K, Kaneko K, Goto M, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1499-501.
  380. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
  381. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020;40(6):511-8.
  382. Jorgensen SCJ, Lapinsky SE. Tocilizumab for coronavirus disease 2019 in pregnancy and lactation: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2021.
  383. Gavillet M, Rolnik DL, Hoffman MK, Panchaud A, Baud D. Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women diagnosed with COVID-19? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):843-4.
  384. Pourdowlat G, Mikaeilvand A, Eftekhariyazdi M, Nematshahi M, Ebrahimi M, Kazemzadeh A. Prone-Position Ventilation in a Pregnant Woman with Severe COVID-19 Infection Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tanaffos*. 2020;19(2):152-5.
  385. Donzelli M, Ippolito M, Catalisano G, Renda B, Tarantino F, Diquattro O, et al. Prone positioning and convalescent plasma therapy in a critically ill pregnant woman with COVID-19. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):3352-8.
  386. de Prost N, Bastard P, Arrestier R, Fourati S, Mahevas M, Burrel S, et al. Plasma Exchange to Rescue Patients with Autoantibodies Against Type I Interferons and Life-Threatening COVID-19 Pneumonia. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):536-44.
  387. Tambawala ZY, Hakim ZT, Hamza LK, Al Rayes M. Successful management of severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 with extracorporeal membrane oxygenation during mid-trimester of pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2).
  388. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):208-21.
  389. Barrantes JH, Ortoleva J, O'Neil ER, Suarez EE, Beth Larson S, Rali AS, et al. Successful Treatment of Pregnant and Postpartum Women With Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021;67(2):132-6.
  390. Takayama W, Endo A, Yoshii J, Arai H, Oi K, Nagaoka E, et al. Severe COVID-19 Pneumonia in a 30-Year-Old Woman in the 36th Week of Pregnancy Treated with Postpartum Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Case Rep*. 2020;21:e927521.
  391. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS, et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms*. 2021;9(1).
  392. Sahu KK, Mishra AK, Raturi M, Lal A. Current Perspectives of convalescent plasma therapy in COVID-19. *Acta Biomed*. 2020;91(4):e2020175.
  393. Samad N, Sodunke TE, Banna HA, Sapkota A, Fatema AN, Iskandar K, et al. Convalescent Plasma Therapy for Management of COVID-19: Perspectives and Deployment in the Current Global Pandemic. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:2707-28.
  394. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8.

395. Group EC-W. COVID-19 vaccination and assisted reproduction - Statement from the ESHRE COVID-19 Working Group 2021 [Date of publication: 12 January 2021 Last update: 12 January ]. Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>.
396. WHO SAGoEoS. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19 2021 [updated 25.01.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>.
397. Crane MA, Jaffe E, Beigi RH, Karron RA, Krubiner CB, Wonodi CB, et al. Prioritization of pregnant individuals in state plans for coronavirus disease 2019 vaccination. Am J Obstet Gynecol. 2021.
398. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Information about COVID-19 Vaccines for People who Are Pregnant or Breastfeeding 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
399. jpost. Health ministry updates priority list for COVID-19 vaccines. 2020 2021 [Available from: <https://www.jpost.com/breaking-news/health-ministryupdates-priority-list-for-covid-19-vaccines-652738>.
400. Government U. JCVI issues new advice on COVID-19 vaccination for pregnant women 2021 [Press release]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-new-advice-on-covid-19-vaccination-for-pregnant-women>.
401. 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.
402. EU. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/anx\\_150522\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/anx_150522_en.pdf).
403. FDA. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
404. CDC. V-safe Pregnancy Registry: Center for Disease Control and Prevention; 2021 [updated 27.04.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>.
405. 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. N Engl J Med. 2021.
406. 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.
407. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. Vaccine. 2021.
408. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021.
409. 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.
410. 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 Obstet Gynecol. 2021;58(3):450-6.
411. European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Position statement on COVID-19 vaccines during



pregnancy & lactation 2021 [Available from:

[https://www.entis-org.eu/wp-content/uploads/2021/04/ENTIS-Position-Paper-on-COVID\\_Vaccine\\_in\\_pregnancy.pdf](https://www.entis-org.eu/wp-content/uploads/2021/04/ENTIS-Position-Paper-on-COVID_Vaccine_in_pregnancy.pdf)

412. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021.
413. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Network Open.* 2021;4(8):e2121310-e.
414. COVID-10 vaccine safety monitoring in US: no serious concerns. *Reactions Weekly.* 2021;1844(1):8-.
415. 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. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-82.
416. Atyeo C, DeRiso EA, Davis C, Bordt EA, DeGuzman RM, Shook LL, et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and non-pregnant women. *bioRxiv.* 2021.
417. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *medRxiv.* 2021.
418. 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. *J Clin Invest.* 2021;131(13).
419. 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.
420. 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.
421. Butt A A-SA-B, Chemaitelly H, Khal AA, Coyle P, Saleh H, et al. . Effectiveness of the SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Pregnant Women. *Research Square* 2021.
422. 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. *Nat Med.* 2021.
423. Regan NT MW, Amy W, Ramila M, Abinash V, Melanie S. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *medrxiv2021.* 2021.
424. 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.
425. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord Blood Antibodies following Maternal COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021.
426. 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. *Clin Infect Dis.* 2021.
427. 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.
428. 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.
429. Vono M, Eberhardt CS, Auderset F, Mastelic-Gavillet B, Lemeille S, Christensen D, et al. Maternal Antibodies Inhibit Neonatal and Infant Responses to Vaccination by Shaping the Early-Life B Cell Repertoire within Germinal Centers. *Cell Reports.* 2019;28(7):1773-84.e5.

430. 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.
431. 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.
432. 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. *J Hum Lact*. 2021;37(3):477-84.
433. Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *J Hum Lact*. 2021;37(3):492-8.
434. 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.
435. Golan Y, Prahl M, Cassidy A, Lin CY, Ahituv N, Flaherman VJ, et al. COVID-19 mRNA vaccine is not detected in human milk. *medRxiv*. 2021:2021.03.05.21252998.
436. 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.
437. Carbone L, Mappa I, Sirico A, Di Girolamo R, Saccone G, Di Mascio D, et al. Pregnant women's perspectives on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(4):100352.
438. Tkaczyszyn K, Kuchar E, Augustynowicz E, Szenborn L. The Impact of a Single Educational Lecture on the Vaccine Confidence among Pregnant Women and Young Mothers. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3).
439. Blasi F, Gramegna A, Sotgiu G, Sadari L, Voza A, Aliberti S, et al. SARS-CoV-2 vaccines: A critical perspective through efficacy data and barriers to herd immunity. *Respir Med*. 2021;180:106355.