# Stellungnahme der OEGGG zum Thema COVID-19 Impfung für Frauen mit Kinderwunsch, Schwangere und stillende Frauen

AutorInnen: Dr. Petra Pateisky und Univ. Prof. Dr. Herbert Kiss, MBA
Erstelldatum: 19.03.2021, Update: 29.04.2021 (Version 03)

## COVID-19 Pandemie

Die Infektion mit dem SARS-CoV2 Virus (severe acute respiratory syndrome corona virus 2) ist eine hochgradig ansteckende Tröpfcheninfektion und versursacht eine primär respiratorische Erkrankung, die sogenannte COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Erkrankung. Mit dem Stand vom 29.04.2021 wurden in Österreich 613.745 bestätigte Fälle der Infektion mit SARS-CoV2 registriert. Seit dem Beginn der offiziell ausgerufenen Pandemie Anfang 2020 nimmt auch die Infektionsrate bei schwangeren Frauen konstant zu. Ein Großteil der Infektionen verläuft bei Schwangeren sowie in der Allgemeinbevölkerung symptomlos bzw. mit lediglich milder Symptomatik (70-89% aller infizierten Schwangeren).

## COVID-19 Impfung und Schwangerschaft/Frauen im reproduktionsfähigen Alter

Mittlerweile häufen sich die Daten, dass eine Infektion in der Schwangerschaft häufiger als bei nicht-schwangeren Frauen schwere Verläufe zeigt. Ein schwerer Erkrankungsverlauf mit Lungenentzündung, stationärer sowie intensivmedizinscher Betreuung war im Durchschnitt bei ungefähr 15% der erkrankten Schwangeren notwendig, im Vergleich zeigten nicht-schwangere Frauen mit COVID-19 Erkrankung lediglich in ca. 5,8% einen schweren Verlauf mit Notwendigkeit einer stationären Betreuung. Weiters benötigen 5,7% aller wegen COVID-19 stationären Schwangeren eine intensivmedizinische Behandlung (in manchen Kohorten noch mehr Patientinnen). Dies bedeutet eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,62 (Odds Ratio 1,62) für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung in der Schwangerschaft bei COVID-19 Infektion.
Bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs besteht kumulativ ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt von ca. 17 % (Risikoerhöhung um OR 3 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19 Infektion, teilweise iatrogen bedingt). Weiters scheint die Präeklampsiefrequenz bei Patientinnen mit durchgemachter Infektion erhöht zu sein aufgrund vaskulärer Mangelversorgung/Veränderungen am Gefäßendothel (bis zu 10,5%).

*Zugelassene mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV2*

Seit Dezember 2020 ist nun mit dem von Pfizer–BioNTech® und Moderna® entwickelten und zugelassenen mRNA (messenger RNA) Impfstoff eine Impfung gegen das Coronavirus SARS-CoV2 vorhanden. Diese Impfung besteht aus 2 Impfdosen, welche in einem Abstand von 21 Tagen (Pfizer–BioNTech®) bzw. 28 Tagen (Moderna®) verabreicht werden. Es wird derzeit von einer Schutzwirkung der Impfung nach ca. 28 Tagen (Pfizer-BioNTech®) nach der ersten Impfdosis ausgegangen. Mit dem Impfstoff wird der „genetische Bauplan" für einen Teil des Coronavirus (SARS-CoV2) verabreicht, nämlich das sogenannte Oberflächen-Spikeprotein, über welches das Virus sich an körpereigene Zellen anheftet und in die Zelle eindringt. Somit enthält der Impfstoff keine eigentlichen Viruspartikel bzw. lebendes Virus und zählt nicht zu den sogenannten Lebendimpfstoffen, von welchen während der Schwangerschaft abgeraten wird.

In den initialen klinischen Studien wurden bewusst keine schwangeren oder stillenden Frauen eingeschlossen, weshalb der Impfstoff zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht für schwangere und stillende Frauen zugelassen ist. Jedoch waren unter den Studienteilnehmerinnen vereinzelt Frauen, welche unwissentlich schwanger waren und hier gibt es derzeit keine bekannten negativen Auswirkungen.

**Update zu den neueren zugelassenen Impfstoffen**

*Zugelassene Adenovirus-Vektorimpfstoffe gegen SARS-CoV2*

Seit Anfang 2021 ist ein weiterer Impfstoff gegen das Coronavirus zugelassen, nämlich ChAdOx1 (Chimpanzee Adenovirus vaccine vector Oxford 1) von Astra Zeneca. Es handelt sich hierbei um einen sogenannten „Vektorimpfstoff, welcher das Schimpansen Adenovirus, ein harmloses Erkältungsvirus, als Transportmittel für die genetische Information des Spikeproteins nutzt. Das Adenovirus ist hier so verändert (inaktiviert), dass es sich nicht selbstständig vermehren kann (replikationsdefizient) und auch keine Erkrankung auslösen kann. Es ist derzeit auf Basis der vorläufigen Studienergebnisse bezüglich fraglicher Reproduktionstoxizität kein Hinweis für schädliche Effekte aus präklinischen Studien bekannt. In den Zulassungsstudien zu dem genannten Impfstoff ereigneten sich in der Impfgruppe 12 akzidentelle Schwangerschaften, wobei hier der Beobachtungszeitraum bezüglich des Outcomes noch nicht abgeschlossen ist. Es sind 2 Teilimpfungen mit optimaler Weise einem Abstand von 12 Wochen durchzuführen.

Weiters hat seit März 2021 ein zweiter Vektorimpfstoff die Zulassung erhalten, nämlich der sogenannte Ad26.COV2-S [rekombinant], COVID-19 Impfstoff von Janssen. Es handelt sich hierbei einen monovalenten Impfstoff, bestehend aus einem rekombinanten, replikationsinkompetenten humanen Adenovirus Typ 26-basierten Vektor. Dieser Vektor enthält die Information für ein SARS-CoV-2 Spike(S)-Glykoprotein, welches dann vom Körper selbst hergestellt wird. Bei diesem Impfstoff wird eine Dosis verabreicht und es ist mit einem Impfschutz 28 Tage nach der Impfung zu rechnen (Phase III ENSEMBLE-Studie). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen der Anwendung dieses Impfstoffes bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien konnten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft bzw. die embryonale Entwicklung festgestellt werden. Es existieren Sicherheitsdaten bezüglich der Anwendung Ad26-basierter Impfstoffe von Janssen während der Schwangerschaft (z.B. gegen Ebola), hier haben sich keine erhöhten Risiken für Mutter oder Kind in ca. 900 Outcomedaten gezeigt.

Keiner der beiden neuen zugelassenen Impfstoffe enthält einen Lebendimpfstoff und wäre somit rein aus theoretischen Gesichtspunkten in der Schwangerschaft anwendbar.

In der Schwangerschaft ist eine indirekte Schutzwirkung durch eine Herdenimmunität erwünscht –möglichst hohe Durchimpfungsrate der Bevölkerung und somit indirekter Schutz vulnerabler Personengruppen bzw. speziell schützenswerter Personen wie z.B. schwangere Frauen. Weiters ist eine hohe Durchimpfungsrate speziell von Personengruppen, welche direkt mit der Betreuung von schwangeren Patientinnen befasst sind, sowie dem unmittelbaren, privaten Umfeld der Schwangeren zu empfehlen. Derzeit gibt es noch keine Daten zur Festlegung, welche Durchimpfungsrate spezifisch im Fall von SARS-CoV2 für eine ausreichende Herdenimmunität nötig ist.

**Empfehlung für Frauen mit aktuellem Kinderwunsch/Planung einer Schwangerschaft basierend auf den derzeitig international verfügbaren Daten/Stellungnahmen von Fachgesellschaften**

Frauen mit aktuellem Kinderwunsch bzw. in der Planungsphase einer Schwangerschaft ist die Impfung zu empfehlen. Es wird derzeit vorsichtshalber empfohlen die Impfung ca. 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft durchführen zu lassen (2te Dosis sollte zu diesem Zeitpunkt verabreicht worden sein). Es gibt derzeit keinen Hinweis auf Basis von prä-klinischen Daten, dass die mRNA-COVID-19 Impfung eine negative Auswirkung auf die weibliche Fertilität haben könnte.
Eine Impfung, welche versehentlich (d.h. bei nicht bekannter) Frühschwangerschaft durchgeführt wurde, stellt keinen Grund für einen Schwangerschaftsabbruch dar. In den Studien im Rahmen der Impfstoffentwicklung, befanden sich auch Frauen, welche schwanger wurden und bis dato sind hier keine negativen Auswirkungen bekannt

**Empfehlung für schwangere Frauen basierend auf den derzeitig international verfügbaren Daten/Stellungnahmen von Fachgesellschaften**

Vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für schwere Verläufe in der Schwangerschaft sowie rezenter Daten zu mRNA-Impfstoffen in der Schwangerschaft (Shimabukuro TT et. al., New England Journal of Medicine), wurden Schwangere nun in die Priorisierungsliste des nationalen Impfgremiums für die COVID-19 Impfung aufgenommen (siehe zweiter angegebener Link Literaturquellen): https://www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Fachinformationen.html, Priorisierungsliste).

Die zur Verfügung stehende Datenlage sollte mit den sollte mit der Schwangeren individuell besprochen werden – mit dem Hinweis, dass es bis dato keinerlei beschriebenen negativen Effekte auf den weiteren erlauf gibt. Folgende Punkte sind zu berücksichtigen:

- Schwangeren Frauen, welche aufgrund ihrer bereits bestehenden Erkrankungen, zu einer Risikogruppe zählen, soll, nach entsprechender Aufklärung, eine Impfung während der Schwangerschaft empfohlen werden („Off-Lable-Use"). Hierzu zählen bekannte Risikofaktoren wie: arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2, schwere Asthmaerkrankungen/Atemwegserkrankungen, chronische Autoimmunerkrankungen mit immunmodulierender Medikation, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe auch Literaturstelle 1, Tabelle 2: Vorerkrankungen oder körperliche Gegebenheiten mit Risiko für schweren Verlauf von COVID-19).
- Es soll eine Aufklärung über das generell im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19 Infektion während der Schwangerschaft und die potentiellen Risiken in Bezug auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf erfolgen. Basierend darauf soll die Impfung für alle schwangeren Frauen nach derzeitigem Wissensstand im Off-Label-Use empfohlen werden (siehe zweiter angegebener Link unter Literaturquellen).
- Bei Frauen, die sich nicht in der Schwangerschaft impfen lassen möchten, Aufklärung (siehe dazu Empfehlung weiter unten) über die Möglichkeit der Impfung nach der Schwangerschaft, falls als einziger Risikofaktor für eine schwere Verlaufsform der Erkrankung die Schwangerschaft vorliegt und eine Minderung der Expositionsgefahr durch soziale Kontakteinschränkung sowie Einhalten der Sicherheitsmaßnahmen (Tragen einer Maske bei sozialen Kontakten, regelmäßige Händehygiene und Einhalten der physischen Abstandsregeln) möglich ist.
- Weiters sollte die Impfung, falls diese nach ausführlicher Aufklärung von der Schwangeren gewünscht wird, aus generellen Überlegungen einer potentiell erhöhten Vulnerabilität der Schwangerschaft im ersten Trimenon, auf den Beginn des zweiten Trimenons verschoben werden. (Überlegung basierend auf: https://www.health.harvard.edu/blog/wondering-about-covid-19-vaccines-if-youre-pregnant-or-breastfeeding-2021010721722.

Bezüglich der Anwendung von Impfungen in der Schwangerschaft wird diese weiterhin laufend evaluiert, hier gibt es in den USA das sogenannte V-safe pregnancy registry, VAERS via Medscape, abgerufen am 16.03.2021 https://www.medscape.com/viewarticle/947211: Bisher wurden keine Sicherheitsrisiken beobachtet.

Weiters führt BioNTech-Pfizer gerade eine große Studie mit geplant 4000 schwangeren Patientinnen durch:
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594?term=NCT04754594.&draw=2&rank=1

**Die OEGGG schließt sich somit inhaltlich mit dieser Stellungnahme den internationalen Fachgesellschaften (ACOG, SMFM, WHO – siehe Literaturverweise) an, Schwangeren aufgrund des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf die Impfung zu ermöglichen. Dies wird nun auch im österreichischen Impfplan mit der Priorisierung Schwangerer im Off-Label-Use empfohlen.**

**Empfehlung für stillende Frauen basierend auf den derzeitig international verfügbarenDaten/Stellungnahmen von Fachgesellschaften**

Die Impfung (sowohl mRNA-Impfung als auch die derzeit vorhandenen Vektor-Impfstoffe von Astra Zeneca und Janssen) soll und kann stillenden Frauen jedoch empfohlen werden und stellt keinen Grund dar, die Stillzeit vorzeitig zu beenden. Durch die Impfung gebildete Antikörper gegen eine Infektion mit SARS-CoV2, welche durch die Muttermilch auf das Neugeborene übertragen werden, sind als potentiell schützend anzusehen.
Es gibt momentan keine ausreichenden Daten, welche die Anwendung während der Stillzeit erlauben, es existieren jedoch keinerlei Hinweise für potentiell negative Auswirkungen.

Als sehr positiven Aspekt – und einen ersten konkreten Hinweis für die potentiell positive Auswirkung der Impfung in der Stillzeit – gibt es erste Daten, welche auf die Übertragung von Antikörpern von stillenden Müttern durch die Muttermilch auf das gestillte Neugeborene hinweisen. In der Studie wurden die beiden mRNA-Impfstoffe von BioNTech-Pfizer sowie Moderna getestet. Dies legt einen durch das Stillen übertragenen Schutz für das Neugeborene nahe (Preprint – noch nicht peer reviewed). Eine weitere Studie (ebenfalls noch Preprint – noch nicht peer reviewed) untersuchte das Auftreten von Antikörpern bei geimpften Schwangeren und stillenden Müttern mit dem mRNA-Impfstoff im Nabelschnurblut sowie der Muttermilch. Hier konnten ebenfalls gute Antikörperantworten nach Impfung festgestellt werden. Bezüglich des Vektorimpfstoffes von Astra Zeneca ist es derzeit noch nicht bekannt, ob der Impfstoff in die Muttermilch übergeht. Auch gibt es derzeit keine Daten über stillende Frauen bei den Janssen-Zulassungsstudien.

***Abschlussbemerkung***

Diese Stellungnahme basiert auf den am 29. April 2021 verfügbaren wissenschaftlichen sowie klinischen Daten und kumulativen Stellungnahmen internationaler Fachgesellschaften zu der Verabreichung des mRNA-Impfstoffes sowie der Vektorimpfstoffe von Astra Zeneca und Janssen gegen COVID-19. Es ist zu beachten, dass diese Stellungnahme aufgrund des laufend sich verändernden/zunehmenden Wissensstandes zu diesem Thema als „living guideline" zu verstehen ist und somit auf Basis, der zum jetzigen Zeitpunkt verfügbaren Daten, erstellt wurde. Wesentliche Änderungen werden so zeitnah wie möglich eingebracht

**Literaturquellen:**

**Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz**
https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html

https://www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Fachinformationen.html

https://www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Haeufig-gestellte-Fragen.html

**Gesellschaften, Institutionen und Journals**
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Coronavirus_Disease_2019_COVID_19_Vaccines_and.76.aspx

https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating- pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19

https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20_(final).pdf

https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2632/FDA_final.pdf

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-

ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html

https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women- who-are-breastfeeding/

Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. MMWRMorb Mortal Wkly Rep 2020;69:1922-1924. DOI: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6950e2-H.pdf

- https://www.oeggg.at/leitlinien-stellungnahmen/covid-19-sars-cov-2/
- https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?blob=publicationFile
- https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate11.pdf
- https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech- covid-19--vaccine
- https://www.figo.org/covid-19-vaccination-pregnant-and-breastfeeding-women
- https://www.nature.com/articles/s41577-021-00525-y?s=09
- https://www.nature.com/articles/d41586-021-00578-y

Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, Roggero P, Prefumo F, do Vale MS, Cardona-Perez JA, Maiz N, Cetin I, Savasi V, Deruelle P, Easter SR, Sichitiu J, Soto Conti CP, Ernawati E, Mhatre M, Teji JS, Liu B, Capelli C, Oberto M, Salazar L, Gravett MG, Cavoretto PI, Nachinab VB, Galadanci H, Oros D, Ayede AI, Sentilhes L, Bako B, Savorani M, Cena H, García-May PK, Etuk S, Casale R, Abd-Elsalam S, Ikenoue S, Aminu MB, Vecciarelli C, Duro EA, Usman MA, John-Akinola Y, Nieto R, Ferrazi E, Bhutta ZA, Langer A, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050. Epub ahead of print. PMID: 33885740.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, Marquez PL, Olson CK, Liu R, Chang KT, Ellington SR, Burkel VK, Smoots AN, Green CJ, Licata C, Zhang BC, Alimchandani M, Mba-Jonas A, Martin SW, Gee JM, Meaney-Delman DM; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub ahead of print. PMID: 33882218.

Preprint: Jill K. Baird, Shawn M Jensen, Walter J. Urba, Bernard A. Fox, Jason R. Baird, SARS-CoV2 antibodies detected in human breast milk post-vaccination medRxiv 2021 2021.02.23.31252328; doi: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.23.21252328v2

https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine- what-you-need-to-know

Preprint: Kathryn J. Gray, Evan A. Bordt, Caroline Atyeo, Elizabeth Deriso, Babatunde Akinwunmi, Nicola Young, Aranxta Medina Baez, Lydia L. Shook, Dana Cvrk, Kaitlyn James, Rose M. De Guzman, Sara Brigida, Khady Diouf, Ilona Goldfarb, Lisa M. Bebell, Lael M. Yonker, Alessio Fasano, Sayed A. Rabi, Michal A. Elovitz, Galit Alter, Andrea G. Edlow. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21253094

https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19- vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events

full European Public Assessment Report (EPAR) 29.01.2021, accessed 16.03.2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca- eparpublic-assessment-report_en.pdf

short European Public Assessment Report (EPAR) 01-2021, accessed 16.03.2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar- medicineoverview_de.pdf

https://www.jnj.com/coronavirus/learn-more-about-the-phase-3-study-of-our-covid-19-vaccine- candidate-and-our-commitment-to-safety-and-transparency

https://www.smfm.org/covidclinical

https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2838/Provider_Considerations_for_Engaging_in_COVID_Vaccination_Considerations_3-3-21_(final).pdf

Data on File. Ad26.COV2-S Company Core Data Sheet. Janssen Vaccines & Prevention B.V. EDMS-RIM64875. 2021.

Janssen Biotech, INC. COVID-19 Vaccine Ad26.COV2.S (VAC31518, JNJ-78436735) Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Janssen Biotech, INC Briefing Document. Meeting date: 26 February 2021. Available at: https://www.fda.gov/media/146219/download

Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. Obstet Gynecol. 2021;137(3):408-414. doi:10.1097/AOG.000000000000429