

AMB 2021, 55, 47

## **Zur Sicherheit der mRNA-Vakzinen gegen SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft**

**Zusammenfassung:** Bisher gibt es keine offensichtlichen Hinweise für Sicherheitsbedenken einer Impfung gegen SARS-CoV-2 mit mRNA-Impfstoffen im 3. Trimenon. Im Rahmen des US-amerikanischen Impf-Surveillance-Systems gab es in der Nachbeobachtung von fast 4.000 Schwangeren seit Impfbeginn Mitte Dezember insgesamt 712 Lebendgeburten zum Stichtag 28. Februar 2021. Die Impfungen wurden von mehr als 35.000 Schwangeren innerhalb der gesamten Kohorte des Surveillance-Systems und in unterschiedlichen Stadien der Schwangerschaft gut vertragen. Alle unerwünschten Ereignisse entsprachen bisher der Inzidenz in der gleichaltrigen „Normalbevölkerung“. Die weitere Überwachung, besonders der Ereignisse in frühen Stadien der Schwangerschaft, ist von großem globalen Interesse. Die vorliegenden Daten können eine Hilfe sein in der Beratung Schwangerer mit Impfwunsch unter Einbeziehung des individuellen Infektionsrisikos. Weitere Ergebnisse werden dringend benötigt, denn das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und die Letalität ist in der Schwangerschaft erhöht. Elf Fachgesellschaften der Gynäkologie und Geburtshilfe kommen deshalb, gestützt durch Daten des deutschen CRONOS-Registers, zu dem Schluss, dass Schwangere und Stillende priorisiert mit mRNA-basierten Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 geimpft werden sollten. Für Impfungen im Zeitraum der Konzeption und frühen Schwangerschaft ist die Datenlage noch unklar. Die STIKO ist gegenüber einer generellen Impfung in der Schwangerschaft ab dem 2. Trimenon weiterhin zurückhaltend. Das Risiko für den Säugling durch die Impfung einer stillenden Mutter hält sie für gering.

Im Dezember 2020 erhielten die beiden SARS-CoV-2-Impfstoffe BNT162b2 (Tozinameran = Comirnaty<sup>®</sup>, Pfizer-BioNTech) und mRNA-1273 (Moderna) eine Notfall-Zulassung in den USA und danach eine beschleunigte Zulassung in weiteren Ländern. In den Zulassungsstudien waren Schwangere ausgeschlossen worden. Untersuchungen haben aber ergeben, dass Schwangere mit SARS-CoV-2-Infektion, verglichen mit Nicht-Schwangeren im reproduktionsfähigen Alter, ein höheres Risiko

für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben – d.h. Aufenthalt auf der Intensivstation mit invasiver Beatmung, ggf. extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) wegen Lungenversagens, sowie eine höhere Sterblichkeit (1) und ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten (2). Neben den amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben sich auch die Food and Drug Administration (FDA) und weitere Fachgesellschaften in den USA dafür ausgesprochen, dass Schwangeren die Impfung nicht vorenthalten werden sollte (3-5). Für eine solche Empfehlung ist das Sicherheitsprofil dieser Impfstoffe von entscheidender Bedeutung, und jede Anwendung in dieser Indikation muss besonders sorgfältig nachverfolgt werden. Auch der Herstellungsprozess dieser mittels neuer Technologien hergestellten Impfstoffe, die neben der mRNA auch Lipid-Nanopartikel enthalten, bedarf einer strengen Überwachung.

Die Daten zur Anwendung von mRNA-Vakzinen in der Schwangerschaft sind bislang noch spärlich. Vorläufige Auswertungen hinsichtlich der Sicherheit dieser Impfstoffe in der Schwangerschaft wurden jetzt aus drei US-amerikanischen Impfstoff-Überwachungssystemen veröffentlicht (6): „v-safe after vaccination health checker“ (7), „v-safe pregnancy registry“ (8) und „Vaccine Adverse Event Reporting System“ (VAERS; 9).

**Methodik:** V-safe ist ein freiwilliges Smartphone-basiertes Abfragesystem, das zur Erfassung der Nebenwirkungen von Impfungen gegen SARS-CoV-2 etabliert wurde. Bis 12 Monate nach der 2. Impfdosis können Geimpfte mittels eines Fragenkatalogs ihre Beschwerden nach der Impfung online dokumentieren. Innerhalb der 1. Woche nach jeder Impfung können Lokalreaktionen und systemische Nebenwirkungen (NW) gemeldet werden, wobei diese als leicht, mittel oder schwer eingestuft werden. Die Abfrage erfolgt täglich. Wird wegen der NW eine Ärztin oder ein Arzt konsultiert, wird dies über VAERS in einem Telefongespräch genauer geklärt.

Teilnehmerinnen, die als Schwangere > 18 Jahre identifiziert werden, können nach einem persönlichen Telefoninterview einwilligen, im „v-safe pregnancy registry“ weiter begleitet zu werden. Die Nachverfolgung erfasst sowohl Frauen, die bei der Impfung bereits schwanger waren, als auch solche, die während des Impfzeitraums schwanger wurden. Details zu Schwangerschaft, Geburt und Gesundheit des Kindes

werden erfasst mit allen Besonderheiten und Komplikationen. Dazu dürfen entsprechende medizinische Befunde bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten (Gynäkologie, Neonatologie, Pädiatrie) eingeholt werden. Neugeborene werden über 3 Monate nachbeobachtet. Die Entscheidung zur Impfung wurde von den Schwangeren freiwillig getroffen.

**Ergebnisse:** Vom 14. Dezember 2020 bis zum 28. Februar 2021 konnten von allen registrierten „v-safe“-Teilnehmerinnen im Alter von 16-54 Jahren insgesamt 35.691 als Schwangere identifiziert werden; davon waren > 60% im Alter von 25-34 Jahren. Mehr als 85% waren zum Zeitpunkt der 1. Impfung bereits schwanger. Beurteilt wurde die Reaktogenität der Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273.

Lokale Impfreaktionen, besonders Schmerzen an der Injektionsstelle, wurden von Schwangeren etwas häufiger berichtet als von nicht schwangeren Frauen. Systemische Nebenwirkungen, wie Kopfschmerz, Fieber, Schüttelfrost und Myalgie, waren bei Schwangeren dagegen seltener. Fieber > 38°C war bei < 1% nach der 1. Dosis und bei 8% nach der 2. Dosis aufgetreten, ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen gleichen Alters und unabhängig vom Impfstoff. Auch bei schweren NW ergab sich kein Unterschied. Bei > 97% verlief die Schwangerschaft ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion. Der Tag der 1. Impfung lag bei 2,3% zeitnah um die Konzeption, bei 28,6% im 1. Trimenon, bei 43,3% im 2. und bei 25,7% im 3. Trimenon.

Von den 35.691 als schwanger identifizierten Frauen erklärten sich 3.958 (14,7%) bereit, am „v-safe pregnancy registry“ teilzunehmen. Von ihnen gehörten 94% zum medizinischen Personal aus der Gruppe mit der höchsten Priorisierung für die Impfung. Bei 827 war die Schwangerschaft zum Stichtag bereits beendet. Bei diesen Frauen zeigten sich keine auffälligen Ereignisse: Fast 14% hatten ihre Kinder verloren (12,6% Spontanaborte, > 93% vor der 13. Schwangerschaftswoche; eine Totgeburt). Insgesamt 712 (86%) Kinder wurden lebend geboren; bei diesen war bei > 98% die 1. Impfung im 3. Trimenon erfolgt. Zu den unerwünschten Verläufen gehörten Frühgeburten vor der 37. Schwangerschaftswoche (9,4%) und niedriges Geburtsgewicht (3,2%) unterhalb der 10. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters nach der INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Tabelle (10). Bei den Neugeborenen

waren keine Todesfälle innerhalb der ersten 28 Tage aufgetreten. Insgesamt lagen alle Ereignisse im Bereich üblicher Inzidenzen in vergleichbaren Studien vor der Pandemie (11-14). Das betrifft auch kongenitale Anomalien (2,2%). Von diesen hatte angesichts des kurzen Beobachtungszeitraums keine Frau die Impfung im Zeitfenster der Konzeption oder im 1. Trimenon erhalten. Von 221 in VAERS registrierten unerwünschten Schwangerschaftsereignissen wurden Spontanaborte (insgesamt 46) am häufigsten gemeldet, überwiegend im 1. Trimenon. Die meisten eingegangenen Meldungen standen nicht im eigentlichen Zusammenhang mit einer Schwangerschaft.

**Diskussion:** Bei der Interpretation der Ergebnisse geben die Autoren zu bedenken, dass das „v-safe pregnancy registry“-System der Bevölkerung nicht flächendeckend bzw. nicht in allen Impfzentren zur Verfügung stand. Die erfassten Daten beruhen außerdem auf subjektiven und nicht grundsätzlich validierten Angaben der Teilnehmerinnen und sind deshalb störanfällig.

Die Ergebnisse sind also vorläufig und betreffen fast nur Schwangere, die im 3. Trimenon geimpft wurden. Bei fortlaufender Erhebung bestehen Chancen, auch seltenere Ereignisse bzw. Aussagen zu Impfungen in früheren Stadien der Schwangerschaft zu erfassen. Fehlgeburten waren auch während der H1N1-Pandemie 2009 die am häufigsten gemeldete NW in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung (15). Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass bei im 3. Trimenon geimpften Schwangeren Antikörper gegen SARS-CoV-2 über die Plazenta auf das Kind übergehen und es nach der Geburt zu einem gewissen Grad schützen (Leihimmunität; 16-19). Keine Daten existieren allerdings dazu, wann nach der Impfung von einem Schutz auch des Kindes auszugehen ist. Die FDA und die CDC werden dieser Frage intensiv weiter nachgehen und speziell auch die Auswirkungen einer Impfung in früheren Stadien der Schwangerschaft sowie rund um den Konzeptionstermin untersuchen.

Auf der Basis aktueller Ergebnisse haben jetzt insgesamt 11 Fachgesellschaften der Gynäkologie und Geburtsmedizin in Deutschland eine Empfehlung für die Impfung von Schwangeren und Stillenden mit einem mRNA-Impfstoff ausgesprochen, nachzulesen z.B. auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie

und Geburtsmedizin (20). Bisher galt die STIKO-Empfehlung, dass nur Schwangere mit Vorerkrankungen und daraus resultierendem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 nach Abwägung der individuellen Vorteile und Risiken im Einzelfall geimpft werden können; eine generelle Impfeempfehlung wurde aber nicht ausgesprochen (21). Daten aus dem deutschen CRONOS-Register, in dem im April 2021 bereits 1.905 SARS-CoV-2-positive Schwangere eingeschlossen waren, bestätigen aber das hohe Risiko dieser Frauen: Demnach verläuft bei einer von 25 Schwangeren eine SARS-CoV-2-Infektion mit einem Intensivaufenthalt und eine von 2000 Erkrankten stirbt (22). Aus den zahlreichen zitierten Quellen, die dem Positionspapier zugrunde liegen, kommen die Autoren zu folgenden Aussagen:

Bei SARS-CoV-2 positiv getesteten Schwangeren ist im Vergleich zu Nicht-Schwangeren das Risiko erhöht für

- intensivmedizinische Betreuung (6-fach),
- Beatmung (23-fach),
- Tod (bis zu 26-fach),
- Frühgeburt (bis zu 80%), nach schwerem Verlauf 4-fach,
- Totgeburt (2-fach),
- Präeklampsie (80% höher), bei schwerem Verlauf bis 4-fach,
- thromboembolische Ereignisse (4,5-fach),
- die Notwendigkeit einer neonatologischen Intensivbehandlung (3-fach).

Die Impfung von Schwangeren mit mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 führt dagegen:

- nicht häufiger zu schwangerschaftsspezifischen Komplikationen.
- nicht zu einem erhöhten Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko für die Schwangere oder den Feten.
- zu keinem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen.
- zu einem potenziellen Infektionsschutz (Leihimmunität) für das Neugeborene durch die nach Impfung gebildeten und transplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper.

Die Impfung stillender Mütter mit mRNA-Impfstoffen:

- zeigt eine gleichwertige Antikörperbildung und ähnlich geringe Nebenwirkungen wie in der Schwangerschaft und bei nichtschwangeren Frauen.
- kann eine Nestimmunität (= Immunität des gestillten Kindes) hervorrufen, da impfinduzierte Antikörper in der Muttermilch nachgewiesen wurden.
- erfordert keine Stillpause oder -verzicht, da die mRNA des Impfstoffs nicht in der Muttermilch nachgewiesen werden konnte.

Die STIKO hält es demzufolge aktuell auch für sehr unwahrscheinlich, dass eine Impfung der Mutter während der Stillzeit ein Risiko für den Säugling darstellt. Eine generelle Impfung in der Schwangerschaft empfiehlt sie derzeit aber nicht (23). Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung oder mit einem erhöhten Expositionsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden. Eine akzidentelle Impfung in der Schwangerschaft ist aber keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

## Literatur

1. Zambrano, L.D., et al.: *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020, **69**, 1641.
2. Allotey, J., et al.: *BMJ* 2020, **370**, m3320.
3. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
5. American Academy of Pediatrics. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-for-covid-19-vaccination-in-children-and-adolescents/>
6. Shimabukuro, T.T., et al. (CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team): *N. Engl. J. Med.* 2021. April 21. Online ahead of print. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104983?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104983?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
7. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/V-safe-Protocol-508.pdf>
8. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/vsafe-pregnancy-surveillance-protocol-508.pdf>
9. Shimabukuro, T.T., et al.: *Vaccine* 2015, **33**, 4398.
10. <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk>
11. Dugas, C., und Slane, V. H.: Miscarriage. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>
12. Panagiotakopoulos, L., et al.: *Obstet. Gynecol.* 2020, **136**, 1086.
13. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/sosmap/preterm\\_births/preterm.htm](https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/sosmap/preterm_births/preterm.htm)
14. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/sosmap/infant\\_mortality\\_rates/infant\\_mortality.htm](https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/sosmap/infant_mortality_rates/infant_mortality.htm)
15. Moro, P.L., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011, **205**, 473.
16. Rottenstreich, A., et al.: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253352v1>
17. Gray, K.J., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021 March 24 (Epub ahead of print). [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00187-3/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00187-3/pdf)
18. Paul, G., und Chad, R.: *BMC Pediatr.* 2021, **21**, 138.
19. Gill, L., und Jones, C.W.: *Obstet. Gynecol.* 2021, **137**, 894.

20. [https://www.dgpm-online.org/fileadmin/media/publikation/neuigkeiten/2021-05-03\\_COVID-19-Impfempfehlung\\_fuer\\_Schwangere\\_und\\_Stillende.pdf](https://www.dgpm-online.org/fileadmin/media/publikation/neuigkeiten/2021-05-03_COVID-19-Impfempfehlung_fuer_Schwangere_und_Stillende.pdf)
21. STIKO. Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin 16/2021.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16\\_21.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.html)
22. Sitter, M.P.U., und Rüdiger, M. (CRONOS = **C**COVID-19 **R**elated **O**bstetric and **N**eonatal **O**utcome **S**tudy in Germany-Network): Anesthesia & Analgesia 2021, eingereicht. <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/covid-19/>
23. STIKO. Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin 19/2021.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/19/Art\\_03.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/19/Art_03.html)