

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie**

der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

**Intensivmedizinische Behandlungen bei SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft -
Daten aus dem CRONOS-Register**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Magdalena Maria Sitter

aus Würzburg

Würzburg, November 2022

Referentenblatt

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Virus.....	1
1.2	COVID-19-Erkrankung.....	2
1.2.1	COVID-19 und symptomatische SARS-CoV-2 Infektionen.....	2
1.2.2	Patientengruppen und Verläufe der COVID-19 Erkrankung	2
1.2.3	Schwangerschaft.....	3
2	Material und Methoden	5
2.1	CRONOS-Register	5
2.2	Intensivmedizinische Behandlung/ Fragebogen.....	6
2.3	Dokumentation und Erfassung der Daten	7
2.4	Ziel der Analysen und Endpunkte	7
2.5	Statistische Analyse.....	8
3	Ergebnisse	9
3.1	Intensivmedizinisch behandelte Patientinnen	10
3.1.1	COVID-19 Verlauf, Schweregrad und Therapie des ARDS.....	10
3.1.2	Unterschiede zwischen COVID-19 Behandlungsmodalitäten	13
3.1.3	Geburtshilfliche Outcomes	17
3.1.4	Neonatale Outcomes.....	17
3.1.5	Follow-Up von Mutter und Neugeborenem	19
3.2	Intensivmedizinisch behandelte Patientinnen (ITS) vs. nicht- intensivmedizinisch behandelte Patientinnen (Non-ITS)	19
3.2.1	Maternale Charakteristika und demographische Daten.....	19
3.2.2	Symptome der COVID-19 Erkrankung.....	22
3.2.3	Outcomes	24
4	Diskussion	25

5	Zusammenfassung.....	30
6	Referenzen.....	31

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Danksagung

V Lebenslauf

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

1 Einleitung

Im Dezember 2019 wurde erstmalig der Ausbruch einer neuen Lungenkrankheit unklarer Ursache in Wuhan, China beschrieben und Anfang 2020 das „Severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2“ (SARS-CoV-2) Virus als Auslöser der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) identifiziert. Innerhalb von wenigen Wochen verbreitete sich das Virus weltweit, um am 11. März 2020 durch die Weltgesundheitsorganisation als weltweite Pandemie erklärt zu werden [1]. Bis Juli 2022 sind weltweit mehr als 560 Millionen Fälle der Virusinfektion aufgetreten, 6 Millionen Menschen sind an der Erkrankung verstorben [2]. Auch in Deutschland haben mehr als 30 Millionen Personen sich mit dem Virus angesteckt, davon sind über 140.000 verstorben [3].

Neben den medizinischen Herausforderungen einer neuen, unbekanntem Erkrankung, brachte die COVID-19 Pandemie viele sozioökonomische Probleme mit sich. Weltweit kamen Gesundheitssysteme an ihre Grenzen, Intensivbetten wurden knapp und in einigen Ländern mussten Patienten triagiert werden, um diejenigen versorgen zu können, welche die höheren Überlebenschancen zu haben schienen [4, 5].

1.1 Das Virus

Das SARS-CoV-2 Virus ist ein Betacoronavirus, welches zur gleichen Subgruppe wie das SARS-CoV-1 und das Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus gehört [6]. Diese Viren können zu einer Vielzahl an Atemwegserkrankungen mit Ausprägungen von einfachen respiratorischen Infekten bis hin zu ARDS und zum Tod führen [7].

Man vermutet, dass es sich 2019 erstmals aus dem Tierreich stammend auf den Menschen übertragen hat [8]. Seitdem wird das Virus über Aerosole verbreitet und überträgt sich als Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch [9]. Auch eine Evolution des Virus ist nicht ausgeblieben. Durch eine zunehmende Anzahl an polymorphen Nukleotidpositionen in verschiedenen Leserastern des viralen Genoms entstanden Mutationen die mitunter Einfluss auf die Eigenschaften des Virus, wie Erkrankungsschwere, Infektiosität oder Interaktionen mit dem Immunsystem des Wirts, hatten [10]. Die bisher aufgetretenen SARS-CoV-2 Varianten wurden gemäß der Nomenklatur der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit griechische Buchstaben in der Reihenfolge ihrer Entdeckung benannt (Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron) [11]. Infektionen

mit Viren der Alpha-Variante (Viren der Linie B.1.1.7) waren mit einer erhöhten Fallsterblichkeitsrate assoziiert [12]. Für die Delta-Variante (B.1.617.2) gibt es Hinweise auf eine höhere Virulenz. Im Vergleich zur Alpha-Variante wurden höhere Raten an Hospitalisierungen, Intensivpflichtigkeit und Tod beobachtet [13]. Die im Oktober 2022 weltweit vorherrschende Omikron (B.1.1.529) Variante divergiert nach Angaben des Robert-Koch-Instituts stark von anderen SARS-CoV-2 Varianten, geht jedoch laut Studien nicht mit einer erhöhten Krankheitsschwere einher [14].

Ende des Jahres 2020 wurden die ersten Impfstoffe zugelassen, die je nach Virusvariante unterschiedliche Effektivitäten aufwiesen. Nachgewiesen ist, dass die Impfung vor schweren Verläufen schützt, jedoch gefährden neue Mutationen im Spike Protein den Erfolg der Impfstoffe [10]. Somit ist damit zu rechnen, dass das SARS-CoV-2 Virus in der Patientenversorgung vorerst nicht an Relevanz verlieren wird [15]. Schwere Verläufe mit der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung werden seltener, umso wichtiger jedoch, dass die Patientinnen und Patienten, die aufgrund von neuen Virusvarianten oder fehlender Impfung schwer betroffen sind, suffizient versorgt werden können. Hinzu kommt, dass sich nicht mit Gewissheit vorhersagen lässt, in welche Richtung sich das Virus entwickeln wird. Somit können zukünftige Varianten mehr oder weniger virulent sein, als die im Juli 2022 vorherrschende Coronavirus-Variante Omikron. Das Risiko für die Entstehung besorgniserregender Spike-Varianten lässt sich laut Robert-Koch-Institut nicht präzise quantifizieren [16].

1.2 COVID-19 - die Erkrankung

1.2.1 COVID-19 und symptomatische SARS-CoV-2 Infektionen

Aus den bisherigen Studien und Untersuchungen zum SARS-CoV-2 Virus ist bekannt, dass dieses nicht nur die Atemwege befallen, sondern auch zu Kardiomyopathien, Multiorgandysfunktionen, neurologischen Syndromen und Hyperkoagulabilität führen kann [17]. Außerdem sind anhaltende Beschwerden nach der Erkrankung möglich (Long-/ Post-COVID) [18].

1.2.2 Patientengruppen und Verläufe der COVID-19 Erkrankung

Bereits sehr früh in der Pandemie wurden verschiedene Patientengruppen hinsichtlich des Auftretens milder oder schwerer klinischer Verläufe analysiert. Ältere Personen und solche mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen schienen häufiger von schweren

Krankheitsverläufen betroffen zu sein [19, 20]. Junge Erwachsene und Kinder hingegen benötigten nur sehr selten intensivmedizinische Maßnahmen. Milde und asymptomatische Verläufe waren häufig [21].

1.2.3 Schwangerschaft

Im Allgemeinen führen physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft führen bei Frauen zu einem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe respiratorischer Infektionen. Hierzu zählen respiratorische, immunologische und kardiovaskuläre Veränderungen. Die Veränderungen der Atemfunktion, wie zum Beispiel die Verminderung des Residualvolumens und Erhöhung des Atemwiderstandes, haben unter anderem einen Einfluss auf die Fähigkeit Atemwegssekret zu lösen und können Atemwegsobstruktionen die mit pulmonalen Infektionen assoziiert sind verstärken. Insbesondere bei viralen Infekten haben Immunmodulationen einen großen Einfluss auf die erhöhte Anfälligkeit während der Schwangerschaft. Als Beispiel hierfür sei die Verminderung natürlicher Killerzellen genannt, die eine wichtige Rolle bei der Virusabwehr spielen [22, 23]. Von schwangeren Frauen, die sich mit SARS oder Influenza-Viren (bspw. H1N1) infiziert hatten, sind höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten, insbesondere auf Grund von assoziierten Pneumonien und ARDS, bekannt [24].

Aufgrund dessen kam frühzeitig die Sorge auf, dass schwangere Frauen durch eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Verläufe ausgesetzt sein könnten. Man stellte sich unter anderem die Fragen inwiefern und wie häufig schwangere Frauen im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion von der Erkrankung betroffen sind, wie häufig es zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen kommt, was bei der Behandlung einer COVID-19 Erkrankung während der Schwangerschaft oder unmittelbar postpartal zu beachten ist, ob das Virus diaplazentar übertragen wird und mit welchen fetomaternalen Outcomes zu rechnen ist.

An den ersten COVID-19 Fällen in Wuhan wurde beobachtet, dass klinische Charakteristika der COVID-19 Pneumonie bei schwangeren Frauen ähnlich der nicht-schwangerer Patienten zu sein schienen. Außerdem fand man keinen Hinweis auf intrauterine Infektionen der Feten [25]. Von Liu et al. wurden die Verläufe als "mild" beschrieben [26]. Jedoch beliefen sich diese Schlussfolgerungen auf sehr geringe

Fallzahlen, sodass es sich unter anderem das in Deutschland initiierte ‚COVID-19 related Obstetric Anaesthesia Longitudinal Assessment-Registry‘ (COALA-Register) zu einem frühen Zeitpunkt in der Pandemie zur Aufgabe machte, die Fälle SARS-CoV-2 infizierter Schwangerer zum Zeitpunkt der Entbindung in Deutschland und der Schweiz zu sammeln und auszuwerten. Die Ergebnisse machten frühzeitig darauf aufmerksam, dass auch schwere Verläufe bei jungen, gesunden Frauen ohne das Vorliegen typischer Risikofaktoren möglich ist [27]. Jedoch waren auch diese Kollektive zu klein, um allgemeine Aussagen treffen zu können. Insbesondere schwerwiegende Fälle mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Intensivpflichtigkeit, kamen in diesen Kohorten nur selten vor, Fallberichte zu schweren Verläufen wurden jedoch immer häufiger publiziert. Größere Studien, insbesondere Registerstudien, waren nötig, um selten auftretende schwere Verläufe, mögliche Komplikationen und Outcomes erfassen und beschreiben zu können.

Daraufhin gründete die Deutsche Gesellschaft für Perinatalmedizin im April 2020 die ‚COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study‘ (CRONOS). Es wurden Task Forces gebildet, welche sich mit den verschiedenen Subgruppen der Registerkohorte beschäftigten und erste Erkenntnisse publizierten [28]. Neben der hier betrachteten Subgruppe der SARS-CoV-2 infizierten schwangeren Frauen die auf die Intensivstation aufgenommen wurden, betrachten andere Task Forces unter anderem auch die Neonaten oder die an Gestationsdiabetes mellitus erkrankten Schwangeren.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit Fällen aus Deutschland (und aus der Region Linz, Österreich), bei denen Frauen wegen einer COVID-19 Erkrankung während der Schwangerschaft oder postpartal intensivmedizinisch behandelt wurden. Beschrieben werden kurzfristige geburtshilfliche und allgemein-gesundheitliche Outcomes dieser Kohorte. Zusätzlich wird diese Subgruppe mit der Kohorte schwangerer SARS-CoV-2 positiver Frauen verglichen, welche keiner intensivmedizinischen Behandlung während ihrer SARS-CoV-2 Infektion bedurften. Geburtshilfliche und COVID-19-spezifische Risikofaktoren für das Fortschreiten der Erkrankung, Outcomes, Besonderheiten geburtshilflicher Patientinnen und Behandlungsmethode im Management einer COVID-19 Erkrankung während der Schwangerschaft sollen identifiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 CRONOS-Register

Die COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS) ist eine fortlaufende, prospektive Registerstudie für SARS-CoV-2 positive Schwangere. Die Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin initiierte das Register am 3. April 2020. Ein positives Ethikvotum wurde eingeholt (Uniklinikum Schleswig-Holstein Kiel, AZ: D 451/20). Auf eine schriftliche Einwilligung der Patientinnen konnte an allen Zentren verzichtet werden. Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS00021208) registriert.

Ein studienspezifisches Case-Report-Form wurde mit der “cloud-based electronic data capture platform” des Anbieters [castoredc.com](https://www.castoredc.com) (Amsterdam, Niederlande) erstellt.

Eingeschlossen wurden Frauen mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion oder serologische Tests) zu jedem Zeitpunkt einer Schwangerschaft. Erfasst wurden neben COVID-19 typischen Symptomen und Behandlungen, schwangerschafts- und geburtsspezifische Ereignisse sowie neonatale Outcomes. Die Daten wurden durch die jeweiligen Zentren in das elektronische Case Report Form (eCRF) eingegeben. Insgesamt beteiligten sich 150 geburtshilfliche Kliniken und Zentren mit perinataler Versorgung in Deutschland, sowie eine geburtshilfliche Spezialklinik in Österreich an der Registererhebung.

Bei den Daten für das Register handelt es sich um Routinedaten, welche aus der klinikinternen Dokumentation, der patienteneigenen Akte, sowie dem Mutterpass entnommen wurden. Das Register umfasst Ausgangsdaten der Patientin, Krankengeschichte, sowie Informationen zu COVID-19 und dessen Behandlung. Der weitere Verlauf der Schwangerschaft, das geburtshilfliche Outcome, das Wochenbett und das Outcome des Neugeborenen wurden bis zu sechs Wochen postpartum beobachtet.

Betrachtet wurden alle bis zum 24. August 2021 in das Register eingeschlossenen Patientinnen. Vor Beginn der Subgruppenanalysen wurden die Daten durch die Studienzentrale des CRONOS-Registers bereinigt [29].

2.2 Intensivmedizinische Behandlung/ Fragebogen

Alle registrierten Fälle wurden wöchentlich durch das CRONOS-Team überprüft. Bei einer dokumentierten Aufnahme auf die Intensivstation wurde der Fall für diese Analyse ausgewählt. Baselinedaten der Patientinnen, sowie Aspekte der SARS-CoV-2 Infektion wurden dem eCRF entnommen. Zur Erhebung zusätzlicher Daten zur intensivmedizinischen Behandlung der einzelnen Patientinnen, welche nicht über das eCRF des CRONOS-Registers erfasst wurden, wurde ein Fragebogen im ausfüllbaren PDF-Format erstellt. In Abbildung 1 ist die Auswahl der Patientinnen und die zusätzliche Darstellung der ITS-Population dargestellt.

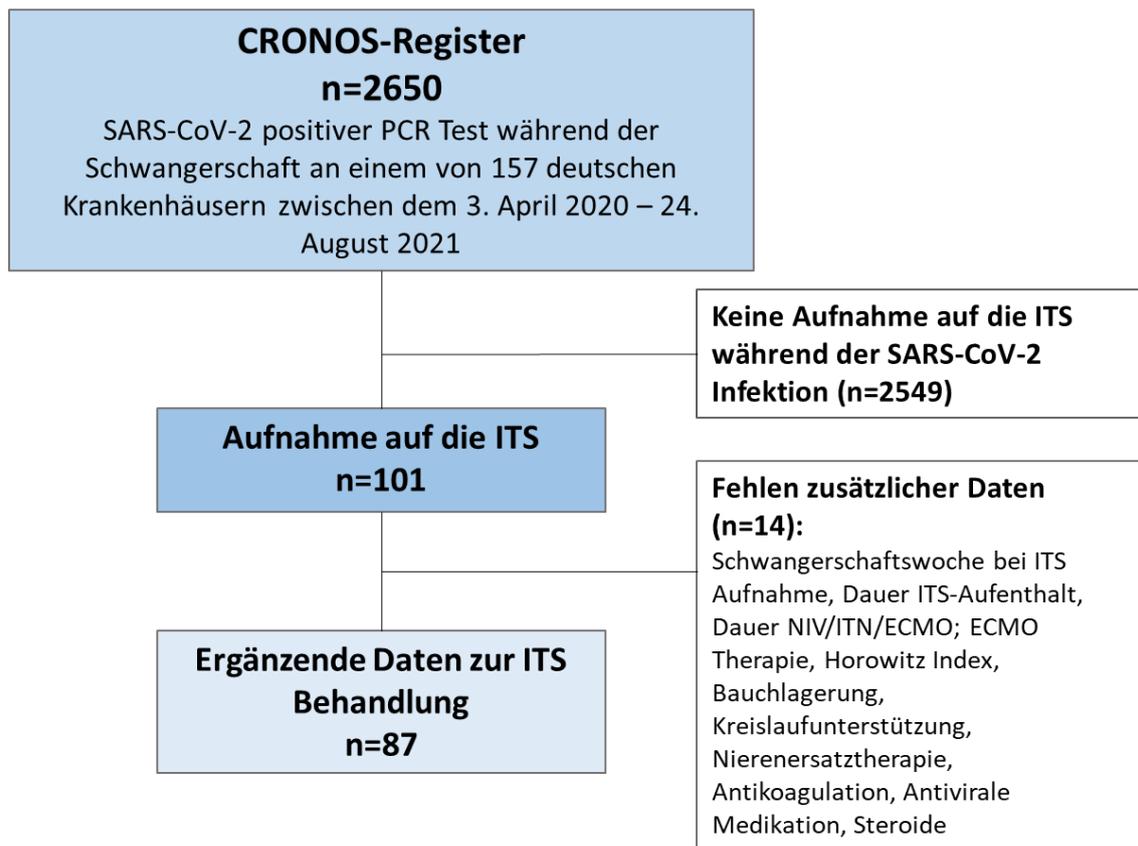


Abbildung 1. Study flow der Patientinnenauswahl und zusätzliche Datenerhebung. Patientinnen zu denen die zusätzlichen Informationen nicht vorlagen wurde nicht aus der Analyse ausgeschlossen. 87 Patientinnen wurde in die Analyse der ergänzenden Daten eingeschlossen.

Der Fragebogen wurde fallbezogen zum Ausfüllen an die behandelnden Kliniken geschickt. An der Datenerhebung des Fragebogens waren je nach Klinik sowohl Perinatalmediziner als auch Intensivmediziner und Anästhesisten beteiligt. Erfragt wurden der genaue Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation

(Schwangerschaftswoche/ postpartal), Dauer des Aufenthalts in Tagen, Intubationspflichtigkeit, Notwendigkeit der nicht-invasiven Beatmung, sowie intensivmedizinischen Scores (u.a. SOFA-Score, APACHE-Score), weitere Diagnosen (ARDS, Multiorgan Dysfunktionen) und weitere Behandlungen (medikamentöse Kreislaufunterstützung, antibiotische Therapien, antivirale Therapie, Steroidgabe) inklusive deren Dauer und Zeitpunkt während des intensivmedizinischen Aufenthalts.

2.3 Dokumentation und Erfassung der Daten

Zeitpunkte in der Schwangerschaft wurden nach folgendem Schema dokumentiert: unter der 31. Schwangerschaftswoche wird beispielsweise die Woche von 30 + 1 bis 30+6 erfasst.

Mütterliche Grunderkrankungen wurden im Register nach leichten, mittleren und schweren Begleiterkrankungen unterteilt. Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte durch den behandelnden Arzt. Die Definition war wie folgt: leichte Begleiterkrankung: keine Beeinträchtigung oder kaum beeinträchtigt; mittel: z.B. regelmäßige Medikamenteneinnahme, leichte Funktionsstörung; und schweren Begleiterkrankungen: z.B. regelmäßige ärztliche Kontrolle.

Als Maß für die Schwere der COVID-19 Erkrankung der ITS-Kohorte erfolgte die Einteilung nach der Invasivität der respiratorischen Unterstützung bei COVID-19 Pneumonie oder ARDS: kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter, Notwendigkeit der Sauerstoffinsufflation (über Nasenbrille oder Gesichtsmaske) für eine mittlere Erkrankungsschwere nach den klinischen Verlaufseinteilung der WHO; nicht-invasive Beatmung (NIV, inkl. nasale High-Flow-Sauerstofftherapie), invasive Beatmung über endotracheale Intubation und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) für schwere Erkrankungen (Score 6-9 der klinischen Verlaufs Skalen der WHO) [30]. Patientinnen mit milden Verläufen (asymptomatische Verläufe bis symptomatische Verläufe ohne Notwendigkeit zur stationären Behandlung) werden in der ITS-Kohorte nicht abgebildet.

2.4 Ziel der Analysen und Endpunkte

Der erste Teil der Datenanalyse erfolgte deskriptiv anhand der Daten aller SARS-CoV-2 positiver Schwangerer mit intensivmedizinischer Behandlung. Ziel war es, die Frage zu

beantworten, bei welchen schwangeren Frauen, und zu welchen Zeitpunkten während der Schwangerschaft eine Aufnahme auf die Intensivstation notwendig wurde. Zusätzlich sollten die verschiedenen Krankheitsverläufe beschrieben werden, die auf den Intensivstationen behandelt wurden. Hierfür wurden die Patientinnen in Untergruppen nach der am invasivsten zum Einsatz gekommenen Behandlungsform unterteilt. Die daraus resultierenden Gruppen wurden miteinander verglichen, um mögliche Charakteristika für schwere Krankheitsverläufe herauszuarbeiten.

Das Ziel des zweiten Teils der Analyse war es Unterschiede zwischen der Kohorte der intensivmedizinisch behandelten Patientinnen mit der Kohorte aller nicht-intensivmedizinisch behandelten Patientinnen zu vergleichen.

Primärer Endpunkt hierbei war die Aufnahme auf die Intensivstation bei SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft.

Sekundäre Endpunkte waren die maternale Mortalität, die Abortrate und Rate an intrauterinem Fruchttod, Frühgeburtlichkeit und iatrogene Entbindung aufgrund von COVID-19.

Als Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt und mögliche Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung einer COVID-19 Erkrankung während der Schwangerschaft wurden maternale Charakteristika, Vorerkrankungen und Symptome der COVID-19 Erkrankung untersucht.

2.5 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten werden in Median und Interquartilabständen (IQR) beschrieben, kategoriale Daten als Absolut- und Prozentwerte. Von einer Normalverteilung der Daten konnte, nach graphischer Analyse, nicht ausgegangen werden. Die zweiseitige statistische Signifikanz wurde auf $p < 0.05$ gesetzt.

Für metrische Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Bei statistischer Signifikanz der Analyse zwischen den Gruppen wurde eine post-hoc Analyse, Wilcoxon-Rangsummentest, durchgeführt. Chi-Quadrat Tests wurden angewendet, um Unterschiede zwischen dem mütterlichen Alter, dem Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft und der Häufigkeit von Vorerkrankungen zwischen fünf

unterschiedlichen Arten der Atemunterstützung zu untersuchen. Bei statistischer Signifikanz wurde die Analyse mittels logistischer Regression komplettiert.

Um Unterschiede zwischen der ITS und Non-ITS Kohorte zu analysieren, wurden für metrische Daten der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Chi-Quadrat Test, und bei kleiner Gruppengröße ($n < 5$) exakter Test nach Fisher, wurden angewendet um nicht-metrische Variablen zwischen den beiden Kohorten zu vergleichen. Binär logistische Regressionen wurden durchgeführt, um Einflüsse einzelner statistisch signifikanter Variablen auf den primären Endpunkt zu bestimmen.

Auf Grund mehrfacher Testungen wurde das Signifikanzniveau mittels der Bonferroni-Holm-Methode angepasst.

Die deskriptive Datenanalyse, statistische Analyse und visuelle Präsentation erfolgten mit R (R Core Team, 2020). Zum Einsatz kamen unter anderem das Paket ggplot2 (Wickham, 2009).

3 Ergebnisse

Beginnend am 4. April 2020 bis einschließlich 31. Juli 2021 wurden insgesamt 2650 Fälle SARS-CoV-2 positiver Schwangerer in das Register eingegeben. Hiervon wurde bei 103 Patientinnen eine Aufnahme auf die Intensivstation dokumentiert. In zwei Fällen handelte es sich um einen Dokumentationsfehler, bei 101 Frauen wurde die Aufnahme auf eine Intensivstation während ihrer SARS-CoV-2 Infektion bestätigt. In 84 Fällen ist angegeben, dass COVID-19 der alleinige Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation war. Bei 17 Frauen kamen geburtshilfliche Gründe hinzu. Hierzu zählten unter anderem peripartale Hämorrhagien, pathologische Kardiotokogramme, Präeklampsie, sowie HELLP-Syndrom (hemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome) der Mutter.

78 Frauen wurden während ihrer Schwangerschaft intensivmedizinisch betreut, bei 22 Frauen erfolgte die Aufnahme postpartal.

3.1 Intensivmedizinisch behandelte Patientinnen

3.1.1 COVID-19 Verlauf, Schweregrad und Therapie des ARDS

Die Subgruppe der intensivmedizinisch behandelten SARS-CoV-2 positiven schwangeren Frauen wurde in Untergruppen aufgeteilt. Diese richteten sich nach der invasivsten Behandlungsform des COVID-ARDS. Somit erfolgte die Unterteilung in die folgenden drei nicht-invasiven Gruppen: Patientinnen, die nur aus Gründen der Überwachung auf die Intensivstation verlegt wurden (n=6), Patientinnen, die neben der Überwachung eine Behandlung mit Sauerstoff über Nasenbrille oder Maske erhielten (n=30) und Patientinnen, die eine Behandlung mit nicht-invasiver Beatmung wie CPAP-Maske (Continuous Positive Airway Pressure-Maske) oder High-Flow-Nasenkanülen benötigten (n=22). Zur nächsten Subgruppe zählten alle Patientinnen, die für mindestens einen Tag invasiv beatmet werden musste (n=28). Die fünfte und letzte Gruppe bildeten die Patientinnen, deren Behandlung auf die Anlage einer ECMO eskaliert werden musste (n=15). In Abbildung 2 wird dargestellt, wie diese Behandlungseskalationen mit dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die ITS, während der Schwangerschaft oder postpartal, in Zusammenhang stehen.

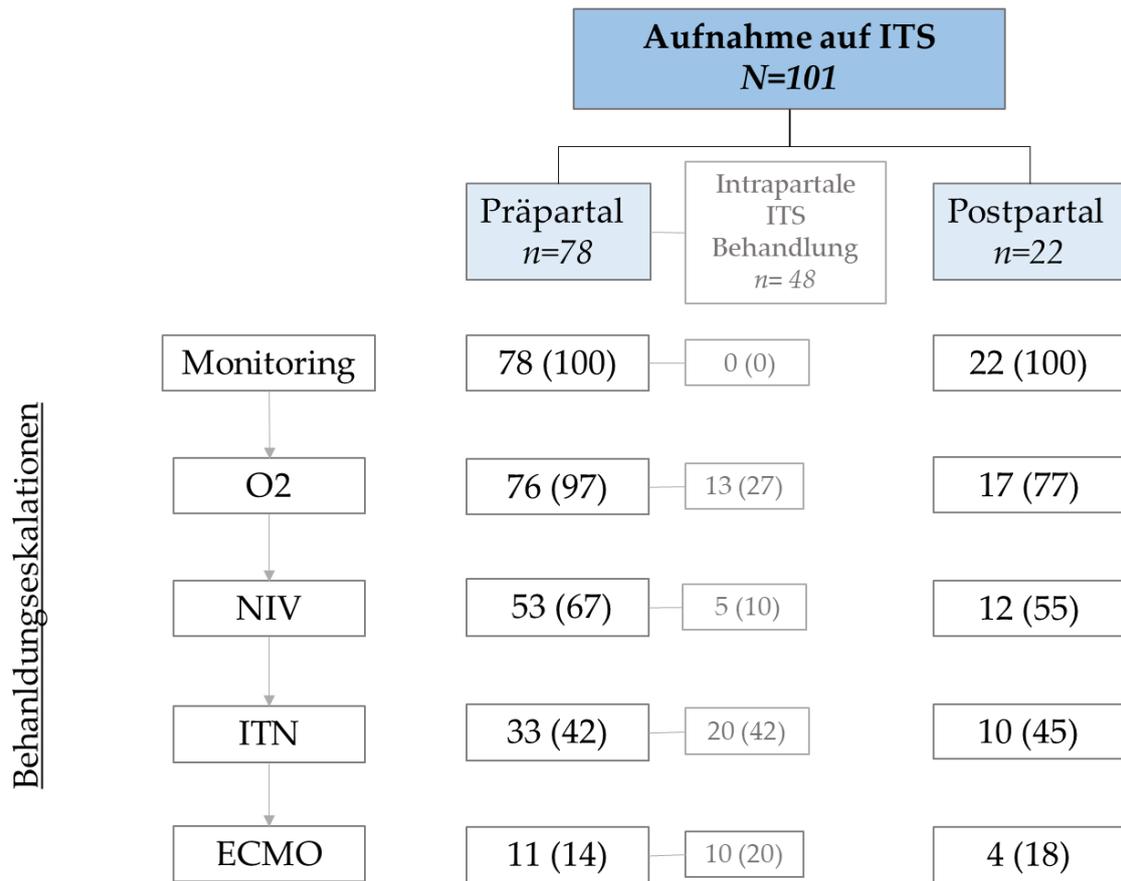


Abbildung 2. Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) und Behandlungseskalationen zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft. Diese Abbildung basiert auf der klinischen Annahme, dass Behandlungen schrittweise eskaliert wurden bis die invasivste Form erreicht wurde; Präpartal und Postpartal: Anzahl der Patientinnen (n%) wird als Flow Chart dargestellt; Intrapartal: Gesamtzahl (Prozentanteil der präpartal aufgenommenen Patientinnen) der ITS behandelten Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung; Intensivstation (ITS), Sauerstoffinsufflation (O₂), nicht-invasive Beatmung (NIV), invasive Beatmung (ITN), extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Bei einer Patientin aus der Gruppe der invasiv beatmeten Patientinnen ist der Zeitpunkt der Behandlung auf die Intensivstation nicht bekannt.

Sechs Patientinnen wurden zur intensivmedizinischen Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen und benötigten keine weitere intensivmedizinische Behandlung. Eine Patientin wurde bei maternaler Erschöpfung nach Spontanpartus zur weiteren Überwachung übernommen. Sie benötigte keine spezifische Therapie für COVID-19. Zwei Frauen wurden aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion begleitenden HELLP-Syndroms intensivmedizinisch überwacht. Eine Frau wurde nach

Uterusatonie und postpartaler Blutung aufgenommen, zwei weitere aufgrund einer metabolischen Azidose. Bei einem dieser Fälle stand die metabolische Azidose in Zusammenhang mit auftretender Übelkeit und Erbrechen, im zweiten Fall lag eine Dysgeusie mit anschließender Nahrungsabstinenz vor.

Dreißig Patientinnen benötigten eine zusätzliche Sauerstofftherapie als höchste Form der Behandlung des COVID-19. Zehn dieser 23 Patientinnen wurden präpartal auf die ITS aufgenommen und waren bereits vor der Entbindung von COVID-19 genesen.

Insgesamt 22 Patientinnen wurden mit bis zu einer nicht-invasiven Beatmung oder High-Flow Therapie via nasaler Kanüle (NIV) behandelt. Die Behandlung erfolgte entweder nur mit nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow Therapie alleine ($n = 13$ (59%)) oder als Kombination ($n = 9$ (41%)). In dieser Patientinnenkohorte waren 15 ($n = 22$ (68%)) Frauen bereits vor der Entbindung von COVID-19 genesen. Die Dauer im Median zwischen Infektion und Entbindung lag bei 8 Wochen (IQR, 4–14). Hieraus ergab sich eine statistisch signifikant längere Dauer zwischen der Diagnose und der Entbindung der Schwangerschaft im Vergleich zu den anderen Behandlungsformen ($p < 0.00034$). Eine Patientin ($n = 22$ (5%)) wurde sieben Tage nach der Entbindung zur NIV Therapie auf die Intensivstation aufgenommen.

Zu einer invasiven Beatmung kam es bei insgesamt 28 Patientinnen. Drei Frauen (11%) erholten sich von ihrer COVID-19 Erkrankung vor der Entbindung; in neun Fällen (32%) waren keine weiteren Informationen zum Stand der Genesung bekannt. 25 Patientinnen (89%) wurden per Sectio cesarea entbunden, zwei entbanden spontan und eine Patientin war bereits pränatal genesen und konnte nicht weiter nachverfolgt werden.

Eine Therapieeskalation zur ECMO-Therapie erfolgte bei 15 Patientinnen. Eine Patientin erholte sich von ihrer COVID-19 Erkrankung vor der Entbindung, jedoch wurde die Schwangerschaft aus medizinischen Gründen abgebrochen, da der Fötus schwere Hirnschäden aufgrund einer maternalen Hypoxie erlitten hatte. Vierzehn (87%) Frauen wurden mit einer veno-venösen ECMO behandelt, in einem Fall war eine veno-arterielle Kanülierung notwendig, die aber nach fünf Tagen auf eine veno-venöse ECMO deeskaliert werden konnte. Diese Patientin erhielt zwei Monate nach ihrer SARS-CoV-2 Diagnose eine Doppel-Lungen-Transplantation. Die ECMO-Therapie dauerte im

Median 25 (IQR, 12–41) Tage und die erstmalige Kanülierung erfolgte innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme auf die ITS (range; 1–14 Tage). Eine Patientin wurde dreimal ECMO kanüliert, bevor ein erfolgreiches Weaning von der Unterstützung durch die ECMO möglich war. Fünf (33%) Frauen erholten sich nach der Entbindung und zwei Patientinnen sind verstorben.

3.1.2 Unterschiede zwischen COVID-19 Behandlungsmodalitäten

Allgemein wurden Patientinnen innerhalb einer Woche nach SARS-CoV-2 Diagnose auf die Intensivstation aufgenommen (von 0 bis 3 Wochen). Die ITS Aufenthaltsdauer lag im median bei 9 Tagen (IQR, 4-19). Unterschiede zwischen den Beatmungsformen bezüglich Patientencharakteristika und intensivmedizinischen Behandlungsmodalitäten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Verteilung des mütterlichen Alters, BMI zum Zeitpunkt der Aufnahme und Gestationsalter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den erfolgten COVID-19 Behandlungen, welche als Maß für die Schwere der Erkrankung stehen.

Tabelle 1 Patientinnencharakteristika, Details und intensivmedizinische Behandlungsmodalitäten der COVID-19 Erkrankung.

	COVID-19 Behandlung					All n = 101 ^a
	Monitoring N=6	O2 N=30	NIV N=22	ITN N=28	ECMO N=15	
Allgemeines						
Mütterliches Alter (Jahre), Median [IQR]	30 [29-34]	33 [30-36]	34 [31-35]	34 [30-38]	34 [30-37]	34 [30-36]
BMI vor Schwangerschaft(kg/m²)	31 [29-35]	29 [24-34]	27 [23-31]	29 [25-32]	29 [26-30]	31 [26-33]
Schwangerschaftswoche bei Diagnose (Wochen), Median [IQR]	36 [35-36]	35 [31-37]	29 [25-33]	33 [28-35]	31 [27-36]	33 [28-35]

Schwangerschaftswoche bei Geburt (Wochen), Median [IQR]	37 [36-40]	38 [36-39]	39 [37-41]	33 [29-36]	33 [31-36]	36 [33-39]
Dauer zwischen Diagnose und Geburt (Wochen), Median [IQR]	0 [0-2]	1 [0-5]	8 [4-14] ^b	0 [0-2]	1 [0-2]	3 [0-4]
Dauer ITS Aufenthalt (Tage), Median [IQR]	1 [1-2]	4 [2-5]	7 [5-9]	20 [11-28]	38 [16-71]	9 [4-19]
Behandlungsdauer (Tage), Median [IQR]	-	-	4 [3-6]	10 [3-16]	25 [12-41]	-
Horowitz Index (mmHg), Median [IQR]	-	-	180 [136-233]	85 [68-176]	60 [50-67]	120 [67-184]
Bauchlagerung ^a	-	-	4 (18)	13 (57)	9 (60)	26 (30)
Kreislaufunterstützung ^a	0 (0)	0 (0)	4 (18)	16 (70)	13 (87)	33 (41)
Nierenersatztherapie ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	3 (20)	5 (6)
Thrombembolische Ereignisse	1 (17)	1 (3)	0 (0)	3 (13)	6 (40)	11 (13)
Antikoagulation ^a						
Prophylaktisch	1 (17)	13 (62)	14 (64)	12 (52)	6 (40)	46 (53)
Therapeutisch	0 (0)	7 (33)	3 (14)	7 (30)	3 (20)	20 (23)
Antivirale Medikation ^a	0 (0)	2 (10)	3 (14)	5 (22)	5 (33)	15 (17)
Steroide ^a	0 (0)	8 (38)	14 (64)	17 (74)	7 (47)	46 (53)

Wenn nicht anders angegeben entsprechen die Zahlen den Häufigkeiten (%). Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Sauerstoffsufflation (O2), nicht-invasive Beatmung (NIV), Intubation zur invasiven Beatmung (ITN), Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Intensivstation (ITS), Interquartilabstand (IQR, 25%-75%)

^a Daten aus den Fragebögen (Subgruppenanalyse): Gesamt n=87, Monitor N=6, O2 N= 21, NIV N=22, ITN N=23, ECMO N=15

^b p<0.05 für NIV im Vergleich mit Monitoring, O2, ITN, ECMO

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Behandlungsmodalitäten gemäß der Schwere der bekannten Vorerkrankungen. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen und der Schwere der bestehenden Vorerkrankungen gefunden; tatsächlich benötigten zwei Patientinnen mit schweren Vorerkrankungen die geringste Behandlung für COVID-19 (intensivmedizinische Überwachung und Sauerstoffinsufflation).

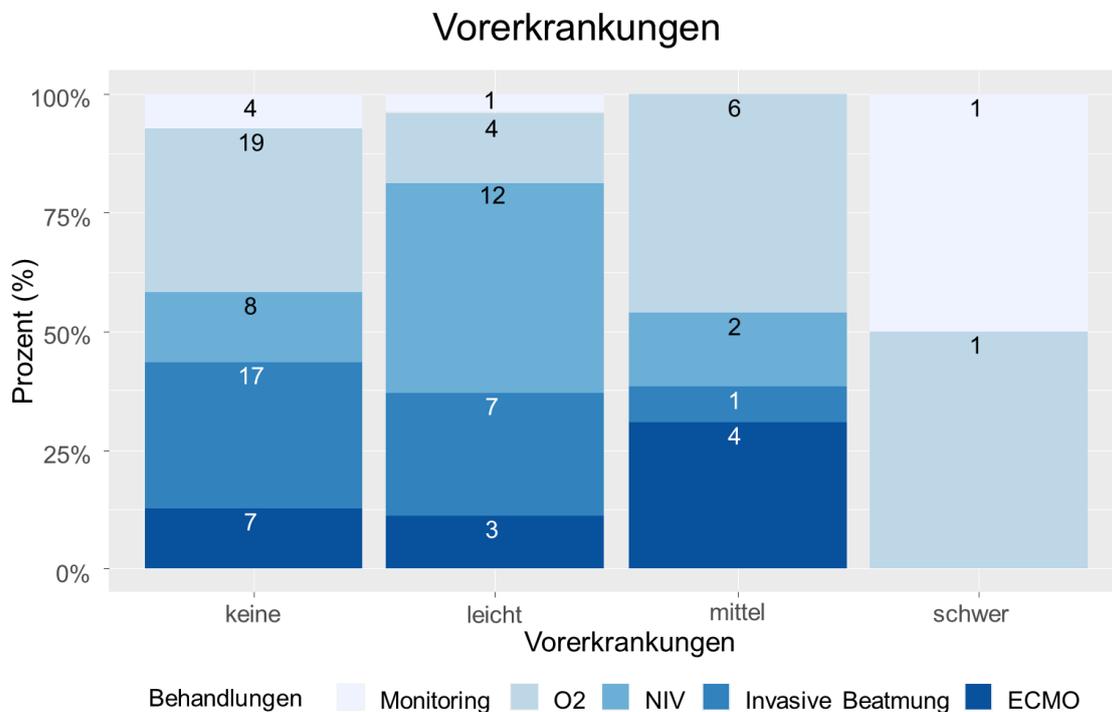


Abbildung 3. Verteilung der Behandlungsmodalitäten nach keinen, leichten, mittleren und schweren Vorerkrankungen. Der Schweregrad der Vorerkrankungen wurden durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bewertet. Leichte Vorerkrankungen waren definiert als solche ohne klinische Beeinträchtigung, mittel schwere Vorerkrankungen als solche mit leichter Dysfunktion und Notwendigkeit regelmäßiger Medikamenteneinnahme und bei schweren Vorerkrankungen benötigten die Patientinnen regelmäßige medizinische Behandlung.

Behandlungen: Monitoring; Sauerstoffinsufflation (O₂); nicht-invasive Beatmung (NIV); invasive Beatmung; extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

In Abbildung 4 werden die Unterschiede zwischen den maternalen Charakteristika und Aspekte der Schwangerschaft zwischen den angewandten Behandlungen für COVID-19 graphisch dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede wurden für folgende Aspekte gefunden: Gestationsalter bei Diagnose ($p = 0.026$, post-hoc Test: O₂ vs. NIV $p = 0.079$); Gestationsalter bei Entbindung ($p = 0.000005$ post-hoc Test zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den nicht-invasiven Behandlungen (Überwachung, O₂, NIV) und den invasiven Behandlungen (ITN, ECMO)); “Dauer von Diagnose bis Entbindung” ($p = 0.00034$, post-hoc Test zeigt statistische signifikante Unterschiede zwischen NIV und den Behandlungen O₂, ITN und ECMO).

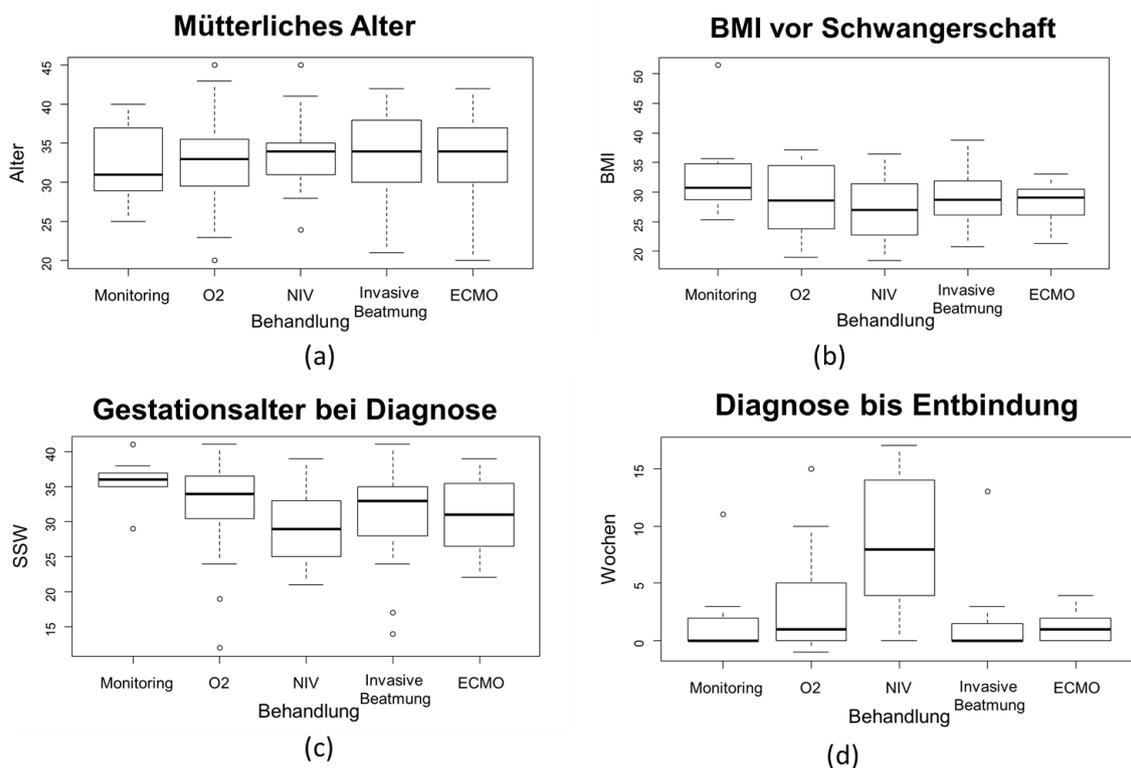


Abbildung 4. Vergleich des (a) mütterlichen Alters; (b) BMI vor Schwangerschaft; (c) Gestationsalter bei SARS-CoV-2 Diagnose und (d) Zeit zwischen Diagnose und Entbindung. Die Werte wurden zwischen den einzelnen Behandlungen verglichen: Monitoring, Sauerstoffinsufflation (O₂), nicht-invasive Beatmung (NIV), invasive Beatmung, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Statistisch signifikante Unterschiede lagen zwischen

„Gestationsalter bei Diagnose“ ($p=0.02$) und „Diagnose bis Entbindung“ ($p=0.00034$) vor; Body-Mass-Index (BMI).

Insgesamt 66 Patientinnen erhielten während ihrer COVID-19 Erkrankung Antikoagulantien (siehe Tabelle 1). Elf thrombembolische Ereignisse wurden erfasst (Lungenembolie ($n=4$), katheterassoziierte Thrombose ($n = 1$), Hyperkoagulabilität während ECMO-Therapie mit Gerinnung am Oxygenator ($n = 1$), 5 ohne weitere Angaben). Acht Patientinnen erlitten große Blutungen: eine zerebrale Blutung während ECMO Therapie, eine naso-pharyngeale Blutung während ECMO-Therapie, zwei ECMO assoziierte Koagulopathien mit Blutungen an Kathetereinstichstellen und vier peripartale Hämorrhagien aufgrund von Uterusatonien.

3.1.3 Geburtshilfliche Outcomes

Die Zeit zwischen dem positiven SARS-CoV-2 Testergebnis und der Entbindung lag zwischen 0 und 17 Wochen (Information liegt für 83 Patientinnen vor). Unter allen Patientinnen verteilten sich die Geburtsmodi wie folgt: 17 Spontanpartus, 1 vaginal operative Entbindung, 52 primäre Sectiones, 11 sekundäre Sectiones und 2 Notsectiones. In 18 Schwangerschaften wurde der Geburtsmodus nicht mitgeteilt, da die Patientin entweder zum Zeitpunkt der Entlassung noch schwanger war oder nicht weiter nachverfolgt werden konnte.

In 38 Fällen wurde es als notwendig erachtet die Geburt einzuleiten, um die mütterliche Behandlung für COVID-19 zu optimieren (bspw. zur Bauchlagerung). Bei 23 dieser Patientinnen kam es im weiteren Verlauf nach der Entbindung zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands; sieben ($n=23$, 30%) Patientinnen benötigten eine ECMO-Therapie. Drei ($n=23$, 13%) Frauen hatten spontan entbunden, 20 wurden per Sectio cesarea (Notsectio $n=1$, Primäre Sectio $n=16$, Sekundäre Sectio $n=3$) entbunden. Für die Sectio cesarea erhielten sieben (30%) Patientinnen eine Allgemeinanästhesie mit invasiver Beatmung, acht (35%) erhielten eine neuroaxiale Anästhesie.

3.1.4 Neonatale Outcomes

Achtundvierzig Neugeborene kamen als Frühgeborene zur Welt (d.h., Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche). Es wurde eine signifikant höhere Frühgeburtlichkeitsraten in Patientinnen mit intensivierter COVID-19 Behandlung (p -

Wert 0.0004) beobachtet. Logistische Regressionsanalysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Frühgeburtlichkeitsraten zwischen den fünf Behandlungen. Teilt man die Patientinnen nach nicht-invasiven (Monitoring, Sauerstoffinsufflation, Nicht-invasive Beatmung) und invasiven Behandlungen (invasive Beatmung und ECMO), sowie nach präpartaler Aufnahme auf die Intensivstation ein, zeigen sich signifikant höhere Chancen für eine Frühgeburtlichkeit bei invasiver Atemunterstützung (p-Wert < 0.001, OR 38.5 (95% Konfidenzintervall [CI] 8.92–275.91)). Neunundvierzig Neugeborene mussten nach der Geburt auf die neonatale Intensivstation aufgenommen werden (z.B. aufgrund von frühgeburtlichkeitsassoziierten Gründen, kindliche Anpassungsstörung). Eine Besonderheit eines Frühgeborenen (30. SSW) war eine intraventrikuläre Hämorrhagie I°.

Sechs Feten (9%) waren Totgeburten: zwei aufgrund von intrauterinem Fruchttod vor der 22. SSW, drei fetale Todesfälle ab der 28. SSW und ein medizinisch indizierter Schwangerschaftsabbruch wegen schwerer fetaler Hirnschädigung nach mütterlicher Hypoxie vor der Krankenhausaufnahme. Es wurden keine postnatalen Todesfälle gemeldet.

Abstriche zur SARS-CoV-2 Testung mittels PCR wurden von 46 aus 78 Lebendgeburten genommen: fünf Neonaten (11%) waren positiv. Ein Neugeborenes wurde am 12. Lebenstag positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei vierzehn Neugeborenen wurde ein Antigentest durchgeführt. Bei drei (21%) der Kinder wurden Antikörper gegen SARS-CoV-2 gefunden. Die Mütter dieser drei Neonaten benötigen die intensivmedizinische Behandlung präpartal (eine ECMO, zwei NIV). Tabelle 2 zeigt mütterliche und neonatale Outcomes für jede der COVID-19 Behandlungen.

Tabelle 2 Mütterliche und neonatale Outcomes entsprechend der maximalen COVID-19 Behandlung

	COVID-19 Behandlung				Alle n = 101 ^a
	Moni- toring N=6	O2 N=30	NIV N=22	ITN N=28	
Maternales Outcome					

Genesen	5 (83)	20 (67)	16 (73)	19 (68)	6 (40)	66 (65)
Verstorben	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	3 (20)	4 (4)
Unbekannt	1 (17)	10 (33)	6 (27)	8 (35)	7 (47)	32 (32)
Neonatales Outcome						
Frühgeburtlichkeit^a	3 (50)	10 (33)	4 (18)	22 (79)	11 (73)	50 (50)
Lebendgeburt	6 (100)	22 (73)	15 (68)	23 (82)	11 (73)	77 (76)
Totgeburt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	3 (20)	5 (5)
Unbekannt	0 (0)	8 (27)	7 (32)	3 (11)	1 (7)	19 (19)
Wenn nicht anders angegeben entsprechen die Zahlen den Häufigkeiten (%). Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Sauerstoffsufflation (O ₂), nicht-invasive Beatmung (NIV), Intubation zur invasiven Beatmung (ITN), Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)						
^a Definiert als Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche						

3.1.5 Follow-up von Mutter und Neugeborenem

Das Follow-up wurde bei insgesamt 47 Frauen nach im Median 8 (IQR; 4-9) Wochen nach Entbindung abgeschlossen. In 35 Fällen wurden keine Besonderheiten berichtet. Bei den 12 weiteren Frauen wurde eine Vielzahl von post-COVID Symptomen festgestellt, z.B. reduzierte Belastbarkeit, Probleme auf Grund thrombembolischer Ereignisse, Tachykardie, Posttraumatische Belastungsstörungen. Bei den überlebenden Säuglingen gab es keine Besonderheiten in den follow-up Besuchen.

3.2 Intensivmedizinisch behandelte Patientinnen (ITS) vs. nicht-intensivmedizinisch behandelte Patientinnen (Non-ITS)

3.2.1 Maternale Charakteristika und demographische Daten

101 von 2650 (4%) Frauen wurden mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft auf eine Intensivstation aufgenommen. Die Unterschiede der maternalen Charakteristika und demographischer Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Vergleich der maternalen Charakteristika und demographischer Daten zwischen der ITS und Non-ITS Kohorte

	ITS	Non-ITS	P-Wert [Konfidenzintervall]
	N = 101	N=2549	

Mütterliches Alter bei SARS-CoV-2 Diagnose (Jahren)	33 [30-36]	31 [27-34]	0.000004* [1.99-3.99]
Mehrlinge	4 (4)	67 (3)	0.6092
Schwangerschaftswoche	33 [28-35]	32 [23-38]	0.8 [-1.99-1.0]
Herkunft¹			
Mittlerer Osten	34 (34)	529 (21)	0.0030
Nord Europa	30 (30)	1346 (53)	0.0005*
Afrika (andere)	11 (11)	78 (3)	0.0015*
Osteuropa	9 (9)	243 (10)	0.8656
Süd-Ost Asien	8 (8)	54 (2)	0.0020
Südeuropa	2 (2)	117 (5)	0.3232
Baseline Daten			
Größe (cm), Median [IQR]	164 [160-166]	166 [162-170]	0.017* [0.00005 – 3.0]
Gewicht vor Schwangerschaft (kg), Median [IQR]	78 [70-86]	70 [60-78]	0.00003* [-11.0 - 4.0]
Gewicht bei Einschluss (kg), Median [IQR]	86 [75-95]	81 [70-88]	0.002 [-9.9 - -2.0]
BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²), Median [IQR] ²	31,22 [26,3-33]	25.2 [22.0-28.0]	0.000006* [-4.7 - -2.1]
Untergewicht (<18,5)	1 (1)	70 (3)	0.7249
Normalgewicht (18,5-25,0)	18 (18)	1148 (45)	0.0005*
Übergewicht (25,0-30,0)	27 (27)	602 (24)	0.05
Adipös (> 30,0)	27 (27)	444 (17)	0.000005*

BMI bei Einschluss (kg/m ²), Median [IQR]	32 [28,6- 34,2]	29 [25.4- 31.6]	0.00002* [-4.1 - -1.5]
Raucheranamnese	1 (1)	173 (7)	0.2086
Rauchen während der Schwangerschaft	1 (1)	95 (4)	0.2616
Passivrauchen	5 (5)	145 (6)	0.82

N(n%), Median [Interquartilabstand, IQR]; Coronavirus Disease-19 (COVID-19), Body mass Index (BMI), Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)
* statistisch signifikantes Ergebnis mit adjustiertem Signifikanzniveau < 0.002 nach Bonferroni-Holm-Korrektur
¹ Herkunftsregionen Nordafrika, Nordamerika und Australien/ Neuseeland nur vereinzelt vertreten; Unbekannt/ Offen mit ITS 6% und Non-ITS 3%
² Der BMI vor Schwangerschaft war bei 28% der ITS und 11% der Non-ITS unbekannt

Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede, die auf ein erhöhtes Risiko bei höherem mütterlichen Alter und erhöhtem BMI schließen lassen. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

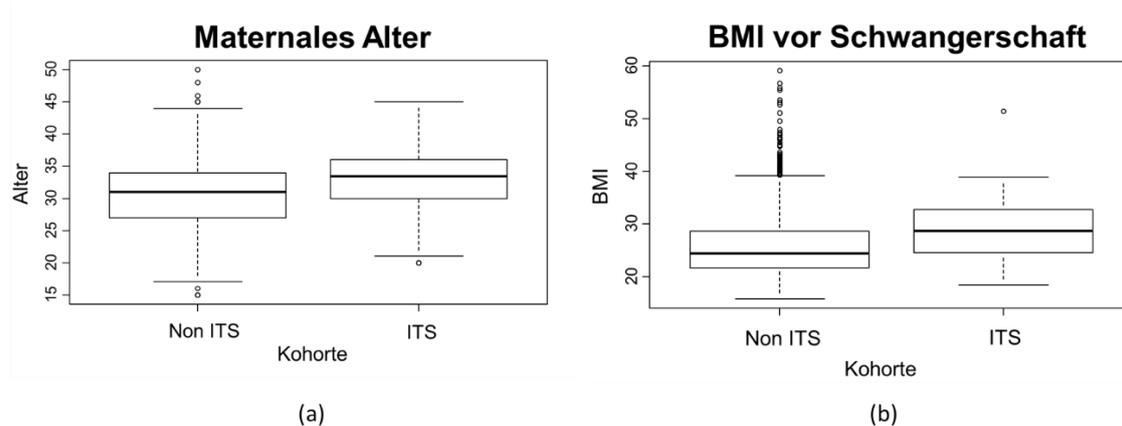


Abbildung 5. Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen maternalem Alter (a) und BMI vor Schwangerschaft (b) zwischen den Kohorten der nicht intensivmedizinisch (Non-ITS) und intensivmedizinisch (ITS) behandelten Patientinnen. Die statistische Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Median der Kohorten, welcher bereits in der graphischen Darstellung zu erahnen ist.

In einer logistischen Regression, die den Einfluss von Alter, BMI vor Schwangerschaft und Schwangerschaftswoche bei Diagnose untersucht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss von Alter ($p < 0.0005$, OR 1.09 [CI 1.04-1.14]) und BMI ($p <$

0.0005, OR 1.07 [CI 1.03-1.10]) auf den primären Endpunkt, die Aufnahme auf ITS. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Korrektur mit Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p < 0.002$ bleibt die statistische Signifikanz bestehen.

Auch die Herkunft der Patientinnen hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt ($p = 0.0005$). In der logistischen Regression zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Aufnahme auf ITS bei ethnischer Herkunft aus Süd-Ost-Asien ($p = 0.00009$, OR 4.46 [CI 1.76-10.43]), Afrika ($p = 0.000315$, OR 4.24 [CI 1.87-9.21]) und dem Mittleren Osten ($p = 0.023$, OR 1.94 [CI 1.09-3.54]). Nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode ist der Einfluss einer Herkunft aus dem Mittleren Osten nicht mehr als statistisch signifikant zu werten.

Im Vorliegen keiner, leichter, mittlerer oder schwerer Vorerkrankung unterscheiden sich die beiden Kohorten nicht signifikant. Gruppiert man jedoch alle vorliegenden Vorerkrankungen und untersucht deren Einfluss auf die ITS Aufnahme mittels logistischer Regression zeigt sich ein statistisch signifikant höheres Risiko bei Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus ($p = 0.01$, OR 4.15 [CI 1.18-11.20]) Gestationsdiabetes ($p = 0.03$, OR 1.88 [CI 1.03-3.2]) und Lebererkrankungen ($p = 0.006$, OR 4.57 [CI 1.30-12.39]), auf die ITS aufgenommen zu werden. Erfolgt eine Adjustierung nach Bonferroni-Holms (α -Signifikanzniveau $p < 0.002$) können jedoch keine Signifikanzen mehr festgestellt werden.

3.2.2 Symptome der COVID-19 Erkrankung

Die unterschiedliche Verteilung der Symptome der COVID-19 Erkrankung ist in Abbildung 6 dargestellt. Auch hier unterscheiden sich die Häufigkeiten einiger Symptome signifikant. Die Ergebnisse einer logistischen Regression zeigt Tabelle 4.

Symptome

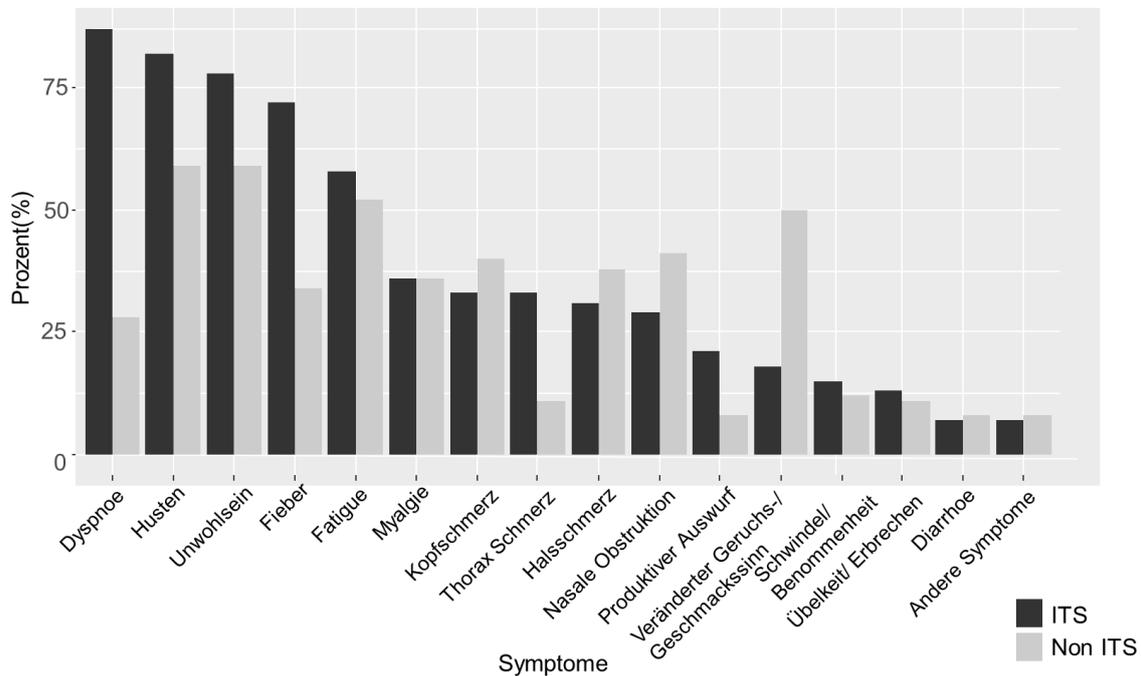


Abbildung 6. Vergleich der prozentualen Anteile der einzelnen COVID-19 Symptome zwischen den nicht-intensivmedizinisch (Non-ITS) und intensivmedizinisch (ITS) behandelten Patientinnen; graphische Darstellung mittels Balkendiagramm mit abnehmendem prozentualen Anteil der Symptome in der ITS Kohorte.

Tabelle 4 Binär logistische Regression der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Symptomen der ITS und Non-ITS Kohorten.

Symptome bei SARS-CoV-2 Diagnose			
	ITS (%) / Non-ITS (%)	p-Wert	Odds Ratio [Konfidenzintervall]
Fieber	72/34	< 0.0001*	3.42 [2.01-5.99]
Dyspnoe	87/28	< 0.0001*	12.54 [6.61-26.00]
Thorax Schmerz	33/11	0.0205	1.91 [1.10-3.30]
Veränderter Geruchs-/Geschmackssinn	18/50	< 0.0001*	0.245 [0.13-0.42]

Angaben in Prozent (%), ITS n=101, Non-ITS n=2549; ITS und Non-ITS Kohorten gegenübergestellt, p-Wert vergleicht ITS mit Non-ITS Kohorte; Intensivstation (ITS)

* statistisch signifikantes Ergebnis mit adjustiertem α Signifikanzniveau < 0.002 nach Bonferroni-Holm-Korrektur

3.2.3 Outcomes

Die Verteilung der Outcomes zwischen der ITS und Non-ITS Gruppe sind in den Tabellen 5 und 6 für das geburtshilfliche Outcome, sowie das maternale und neonatale Outcome dargestellt.

Tabelle 5 Vergleich der geburtshilfliche Outcomes zwischen intensivmedizinisch und nicht-intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patientinnen

Geburtshilfliches Outcome				
	ITS n=101	Non-ITS n=2549	P-Wert	Odds Ratio [Konfidenzintervall]
SSW bei Entbindung	35 [34-38]	39 [39-41]	0.000001	0.90 [0.65-5.77]
Iatrogene Entbindung	59 (58)	784 (31)	0.0005	0.23 [0.14-0.38]
Geburtsmodus ¹			0.0005	
Spontan	17 (17)	1296 (51)	0.0004	0.17 [0.10-0.30]
Primäre Sectio	50 (50)	404 (16)	0.0005	6.62 [4.12-10.75]
N (n%), p-Wert vergleicht ITS mit Non-ITS Kohorte; Intensivstation (ITS), Schwangerschaftswoche (SSW); nach Bonferroni-Holm-Korrektur (α Signifikanzniveau $p < 0.002$) erhalten.				
¹ Hier nur Geburtsmodi mit statistisch signifikanten Unterschieden angegeben				

Tabelle 6 Vergleich der maternalen und neonatalen Outcomes der intensivmedizinisch und nicht-intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patientinnen.

Maternales und neonatales Outcome				
	ITS n=101	Non-ITS n=2549	P-Wert	Odds Ratio [Konfidenzintervall]

Mutter genesen†	65 (64)	1985 (78)	0.001*	4.35 [1.72-9.69]
Mutter verstorben	5 (5)	0 (0)	0.0005*	
Neugeborenes = Frühgeburt (< vollendet. 37.SSW)	48 (48)	287 (11)	0.0005*	8.99 [5.6-14.6]
Aufnahme NICU	49 (49)	282 (11)	0.0005*	0.1 [0.06-0.17]
Neugeborenes = Totgeburt	6 (6)	45 (2)	0.011	0.2 [0.11-0.81]
N (n%), P-Wert vergleicht die Outcomes zwischen der ITS und Non-ITS Kohorte. Intensivstation (ITS), Schwangerschaftswoche (SSW), Neonatale Intensivstation (NICU) † n=31 Information unbekannt * statistisch signifikantes Ergebnis mit adjustiertem α Signifikanzniveau < 0.002 nach Bonferroni-Holm-Korrektur				

4 Diskussion

Zu Beginn der Pandemie lagen Daten insbesondere zu schwangeren, an COVID-19 erkrankten Frauen nur spärlich vor. Aus diesem Grund wurde bereits direkt zu Beginn der Pandemie, im März 2020, das CRONOS-Register gegründet, um mit Hilfe von regionalen Analysen den Erkenntnisgewinn zu Verläufen und Behandlungen schwangerer, an COVID-19 erkrankter Frauen zu unterstützen. Analysiert wurden 101 Frauen aus dem CRONOS-Register, die aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft auf eine Intensivstation aufgenommen wurden.

Es wurde festgestellt, dass die Anzahl schwangerer und postpartaler Frauen mit intensivmedizinischem Behandlungsbedarf einer COVID-19 Erkrankung gering war (hier 101 von 2650 Patientinnen, 4%), jedoch höher als für nicht schwangere, an COVID-19 erkrankte Frauen im reproduktiven Alter beschrieben wurde (Allotey et al. 0.9%) [31]. In einigen Fällen erforderten schwere Krankheitsverläufe jedoch intensivmedizinische Behandlungen und Therapieeskalationen bis zur ECMO Therapie, ungeachtet fehlender Risikofaktoren oder niedriger Prävalenz an Vorerkrankungen. Für die ECMO Therapie bei COVID-19 wird allgemein eine 90 Tage Sterblichkeitsrate von 30-50% berichtet [32]. Mit einem Überleben von 80% liegt dieses, trotz hohem Anteil an ECMO Behandlungen in der Gruppe der invasiv beatmeten schwangeren und postpartalen Frauen (34%), über der allgemeinen Überlebensrate.

Maternale Charakteristika (wie beispielsweise mütterliches Alter, BMI, Vorerkrankungen) unterschieden sich nicht signifikant unter den Behandlungsformen, als Maß für die Erkrankungsschwere. Bei dem Vergleich zwischen den nicht-intensiv und intensivmedizinisch behandelten Patientinnen bestätigten sich jedoch ein hohes maternales Alter und hoher BMI als Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung. Auch die Herkunft der Patientinnen und das Vorliegen spezifischer Vorerkrankungen (präexistenten Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes mellitus und Lebererkrankungen) scheinen einen Einfluss auf das Risiko, wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt werden zu müssen, zu haben. Dieser Einfluss war jedoch nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr statistisch signifikant.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungseskalationen wurden für das Gestationsalter bei Geburt, sowie der Frühgeborenenrate festgestellt. Eine logistische Regression konnte zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsformen zeigen, gruppiert man die Patientinnen jedoch nach nicht-invasiven und invasiven Beatmungsunterstützungen zeigt sich ein signifikant höheres Risiko für eine Frühgeburt. Auch zwischen den ITS und Non-ITS Patientinnen lag ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf eine erhöhte Frühgeburtenrate bei den intensivmedizinisch behandelten Patientinnen und insgesamt ein niedrigeres Gestationsalter bei Geburt vor. In vielen Fällen (ITS Kohorte 58%) wurden Frauen aufgrund ihrer Symptomatik vorzeitig iatrogen (mittels medikamentöser Geburtseinleitung oder Sectio) entbunden. Insbesondere die Rate an primären Sectiones ist dadurch auch nach Bonferroni-Holm Korrektur in der ITS Kohorte statistisch signifikant höher als in der Non-ITS Kohorte (50% vs. 16%, $p = 0.0005$).

Eine Aufnahme auf die Intensivstation ist mit einem erhöhten Risiko für ein schlechtes maternales und fetales Outcome verbunden. Die mütterliche Sterblichkeitsrate ist in der verwendeten ITS Kohorte mit 5% höher als es für schwangere, an COVID-19 erkrankte Frauen (0.7%) oder Vergleichsgruppen (0.2%) von Allotey et al. beschrieben wurde. Auch die Rate an Totgeburten ist bei den ITS Patientinnen mit 6% im Vergleich zu allen an COVID-19 erkrankten Schwangeren (0.9%) und Vergleichsgruppen (0.5%) erhöht [31]. Zugleich zeigt der Vergleich zwischen den ITS und Non-ITS mit SARS-CoV-2 infizierten Schwangeren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den schlechten maternalen und fetalen Outcomes. Jedoch scheinen Patientinnen mit schwerem COVID-

19, die keine invasive Beatmung (nicht-invasive Behandlung als höchste Form der Behandlung) benötigen, von der Behandlung zu profitieren und zeigen eine hohe Genesungsrate vor der Entbindung ohne Frühgeburtlichkeit.

Vorherige Studien und Reviews haben gezeigt, dass die meisten Frauen mit SARS-CoV-2 Infektionen in der Schwangerschaft keine oder nur milde Symptome zeigen [33]. Auch in der CRONOS-Kohorte überwog die Anzahl asymptomatischer (27%) und milder Verläufe (69%). Die klinische Präsentation der Symptome scheint der nicht-schwangerer Erwachsener ähnlich zu sein [31, 34, 35]. Die Analysen kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen mit Husten, Dyspnoe und allgemeinem Unwohlsein als häufigste Symptome [31, 36]. Betrachtet man die ITS und Non-ITS Fälle der Kohorte, fällt auf, dass statistisch signifikant mehr ITS Patientinnen an Dyspnoe, Husten und Fieber leiden als Non-ITS Patientinnen (siehe Tabelle 4). Logistische Regressionen ergaben Hinweise darauf, dass insbesondere Dyspnoe und Fieber mit einem erhöhten Risiko für eine Aufnahme auf die Intensivstation assoziiert sind, während die Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinn signifikant häufiger bei Non-ITS Patientinnen angegeben wurde. In wie weit eine Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinns als protektiver Faktor gewertet werden kann, muss diskutiert werden. Bei Vorliegen von Symptomen wie Dyspnoe, Husten oder Fieber kann eine solche Veränderung von den Patientinnen möglicherweise nur nicht wahrgenommen worden sein.

Vergleicht man symptomatische schwangere mit nicht-schwangeren Frauen mit ähnlichen Risikoprofilen (Alter, Vorerkrankungen, Herkunft, etc.) zeigten sich bedeutend schwerere Verläufe bei den schwangeren an symptomatischem COVID-19 erkrankten Frauen. Entsprechende Analysen von 409'462 symptomatischen, laborchemisch bestätigt mit SARS-COV-2 infizierten Frauen im reproduktiven Alter (15-44 Jahre) zeigte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für schwangere Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen, eine intensivmedizinische Behandlung (adjusted relative risk [aRR] 3.0; 95% CI 2.6-3.4) zu benötigen oder zu versterben (aRR 1.7; 95% CI 1.2-2.4) [37]. Im Vergleich zu schwangeren, nicht an SARS-CoV-2 infizierten Frauen konnte ein erhöhtes Risiko für maternale Mortalität beschrieben werden [38, 39]. Ferner wurde hohe Raten an innerklinischem mütterlichen Versterben, Präeklampsie und thrombembolischen Ereignissen gemeldet [36, 38].

In den oben genannten Analysen wurden weder die ITS Behandlungen noch die auf den Intensivstationen behandelten Patientinnen im Detail analysiert. Easter et al. verglich kritisch kranke schwangere Frauen mit COVID-19 mit nicht-schwangeren Patientinnen, jedoch wird nicht über die unterschiedlichen Behandlungsformen oder Schweregrad der ITS Patientinnen berichtet [40]. Die Beschreibung der Subgruppe der SARS-CoV-2 positiven, schwangeren, intensivmedizinisch behandelten Frauen entsprechend ihrer Erkrankungsschwere, wie in dieser Analyse durchgeführt, ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Krankheitsverläufe von SARS-CoV-2 Infektionen bei schwangeren Frauen, die zur Aufnahme auf die Intensivstationen führen.

Mit 101 von 2650 registrierten schwangeren Patientinnen beobachteten wir mit einer ITS Aufnahme rate von 4% eine ähnliche Rate wie zuvor beschriebenen (3-10%) [35–37]. Obwohl schwangere, positiv auf SARS-CoV-2 getestete Patientinnen hohe Raten an Frühgeburten, Sectio cesarea und perinatalen Todesfällen hatte [35, 39, 40], warf Easter et al die Frage auf, ob eine Entbindung kritisch kranker Patientinnen für nicht geburtshilfliche Gründe notwendig sei [40]. In dieser Kohorte beobachteten wir eine hohe Anzahl iatrogenen Entbindungen mit daraus folgenden hohen Frühgeburtenraten, insbesondere unter invasiv behandelten Patientinnen. Eine erwähnenswerte Anzahl an Patientinnen benötigte eine NIV Therapie (15 von 101) und eine invasive Beatmung (2 von 101) und erholten sich vor der Geburt, ohne dass es zu einer Frühgeburt aufgrund von COVID-19 gekommen war. Aus diesem Grund wird die Empfehlung ausgesprochen, dass eine Entbindung intensivmedizinisch behandelter Patientinnen aus nicht-geburts hilfl ichen Gründen bei ansonsten stabilen Patientinnen nicht unbedingt notwendig ist. Die Empfehlung entspricht auch der Empfehlung der aktuellen S2k Leitlinie [41]. Sollte sich der Allgemeinzustand der Mutter jedoch verschlechtern, sollte die Indikation zur Entbindung mit den Nutzen für die Mutter (bessere Bauchlagerung, ECMO) und Risiken einer Frühgeburt des Kindes abgewogen werden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass viele der vermeintlich nicht mit dem Erhalt der Schwangerschaft zu vereinbarenden Behandlungen (beispielsweise Bauchlagerung), dies jedoch unter Umständen durchaus sein können [42].

Einige Autoren postulieren eine Erhöhung der maternalen Morbidität mit fortschreitender Schwangerschaft [43]. Von den hier betrachteten ITS Patientinnen wurden 71% im dritten Trimester positiv auf SARS-COV-2 getestet. Soheili et al beschrieb ein höheres Risiko

für COVID-19 im dritten Trimester im Vergleich zum Ersten und Zweiten [44]. Bei Betrachtung der Patientinnen, die eine Sauerstoffinsufflation als höchste Form der Behandlung benötigten (höheres Gestationsalter) im Vergleich zu nicht-invasiv beatmeten Patientinnen (früheres Gestationsalter), konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei SARS-CoV-2 Diagnose und Behandlungsform als Maß der Erkrankungsschwere gefunden werden. Der zu beobachtende Trend zeigt eine Korrelation zwischen früherem Gestationsalter bei Diagnose und schwereren Krankheitsverläufen (siehe Abbildung 4). Bei Betrachtung der ITS vs. Non-ITS Patientinnen liegt jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Gestationsalter bei Diagnose und der Aufnahme auf ITS vor (siehe Tabelle 3).

Einschränkungen der beschriebenen Studie sind unter anderem, dass es sich um eine bevölkerungsbasierte Analyse mit Beschreibung der Fälle SARS-CoV-2 positiver, schwangerer Frauen handelt, die aufgrund einer COVID-19 Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurden. Die geringe Patientenzahl mit unterschiedlicher Krankheitsschwere und der reporting bias/ fehlende Datensets im Register beschreiben weitere Limitationen.

Die Stichprobenpopulation von 101 Patientinnen kann als akkurate Repräsentation schwerer COVID-19 Fälle in der deutschen geburtshilflichen Population betrachtet werden. Das prospektive CRONOS Register erfasst geburtshilfliche Fälle aus über 150 Zentren und repräsentiert damit 37% der jährlichen Geburten (von Grundversorgern bis akademischen Kliniken) in Deutschland und Linz, Österreich. Die Datenvielfalt/ Diversität ermöglicht eine nähere Betrachtung der Charakteristika dieser geburtshilflichen Kohorte, der Heterogenität der mit COVID-19 vergesellschafteten intensivmedizinischen Behandlungsoptionen und Schwere der Erkrankungen, sowie der Folgen von COVID-19 in der Schwangerschaft.

5 Zusammenfassung

Mit dem Auftreten des SARS-CoV-2 Virus im Jahr 2020 sah sich das Gesundheitswesen mit einer neuen Erkrankung konfrontiert und insbesondere Daten für einzelne Patientengruppen, unter anderem schwangere Frauen, waren zu Beginn spärlich und Informationen variierten. Ziel dieser Arbeit war es maternale Charakteristika und das klinische Bild SARS-CoV-2 positiver Frauen mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung während der Schwangerschaft und postpartal darzustellen, und diese Kohorte mit den SARS-CoV-2 positiven Schwangeren ohne intensivmedizinischen Handlungsbedarf zu vergleichen. Die Daten stammten aus dem deutschen CRONOS-Register, einem prospektiven, multizentrischen Register für SARS-CoV-2 positive schwangere Frauen. Eingeschlossen wurden alle schwangeren und postpartalen Frauen, die während ihrer SARS-CoV-2 Infektion auf eine ITS aufgenommen wurden. Diese wurden hinsichtlich maternaler Charakteristika, Krankheitsverlauf, sowie maternalen und neonatalen Outcomes verglichen.

In 101 von 2650 Fällen (4%) der Patientinnen, die im CRONOS-Register eingegeben wurden, kam es zu einer Aufnahme auf die ITS. Als invasivste Form der COVID-19 Behandlung war bei 6 Patientinnen nur eine Überwachung notwendig, 30 Patientinnen benötigten eine Sauerstoffinsufflation, 22 wurden nicht-invasiv beatmet, 28 erhielten eine invasive Beatmung und bei 15 Frauen wurde die Behandlung zur ECMO-Therapie eskaliert. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen gefunden, die unterschiedliche Behandlungsformen benötigten. Die Gruppe der ITS und Non-ITS Patientinnen unterschied sich statistisch signifikant beim Einfluss von Alter, BMI bei Einschluss und der Herkunft. Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit war unter den invasiv behandelten Patientinnen signifikant höher und auch im Vergleich der ITS mit den Non-ITS Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Vier Frauen verstarben an COVID-19 und sechs Feten der ITS-Gruppe waren Totgeburten.

Diese Kohorte zeigt, dass das Fortschreiten einer COVID-19 Erkrankung bei schwangeren Frauen und Wöchnerinnen mit Aufnahme auf die Intensivstation selten ist. Die Frühgeburtenrate ist hoch und COVID-19 mit Notwendigkeit einer Atemunterstützung erhöht das Risiko für ein schlechtes maternales und neonatales Outcome. Unter anderem ein höheres Alter und BMI sind mit einem höheren Risiko für eine ITS-Aufnahme verbunden.

6 Referenzen

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>. Accessed 26 Jul 2022
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>. Accessed 26 Jul 2022
3. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html. Accessed 26 Jul 2022
4. Intensivbetten: Die Kapazitäten schwinden. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/216577/Intensivbetten-Die-Kapazitaeten-schwinden>. Accessed 17 Apr 2021
5. Faggioni MP, Jesús González-Melado F, Luisa Di Pietro M (2021) National health system cuts and triage decisions during the COVID-19 pandemic in Italy and Spain: ethical implications. *J Med Ethics* 47:300–307. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106898>
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
7. da Costa VG, Moreli ML, Saivish MV (2020) The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Arch Virol* 165:1517–1526. <https://doi.org/10.1007/S00705-020-04628-0/FIGURES/4>
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 264 26:450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
9. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Accessed 18 Jun 2022
10. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al (2021) SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 2021 197 19:409–424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
11. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Accessed 3 Oct 2022
12. Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, et al (2021) Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 593:270–274. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03426-1>

13. Fisman DN, Tuite AR (2021) Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. medRxiv 2021.07.05.21260050. <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21260050>
14. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al (2022) Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 399:437–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
15. Hossain MK, Hassanzadeganroudsari M, Apostolopoulos V (2021) The emergence of new strains of SARS-CoV-2. What does it mean for COVID-19 vaccines? <https://doi.org/101080/1476058420211915140> 20:635–638. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1915140>
16. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=E11442102F6A7FF18CCCB721DE0A55C3.internet062?nn=13490888#doc14716546bodyText5. Accessed 3 Oct 2022
17. Boban M (2021) Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract* 75:. <https://doi.org/10.1111/IJCP.13868>
18. Long-/Post-COVID: Wenn das Virus Spuren hinterlässt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/221335/Long-Post-COVID-Wenn-das-Virus-Spuren-hinterlaesst>. Accessed 18 Jun 2022
19. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94:91. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.03.017>
20. Tehrani S, Killander A, Åstrand P, et al (2021) Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients. *Int J Infect Dis* 102:415–421. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.10.071>
21. de Souza TH, Nadal JA, N Nogueira RJ, et al (2020) Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 55:1892. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
22. LoMauro A, Aliverti A (2015) Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe* 11:297–301
23. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al (2021) Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* 101:303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
24. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al (2000) Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: A clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 107:1282–1289. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11621.x>
25. Chen H, Guo J, Wang C, et al (2020) Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a

- retrospective review of medical records. *Lancet* 395:809–815.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
26. Liu D, Li L, Wu X, et al (2020) Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
 27. Sitter M, Schlesinger T, Reinhold AK, et al (2022) COVID-19 in der geburtshilflichen Anästhesie: Prospektive Erfassung von SARS-CoV-2-Infektionen zum Zeitpunkt der Geburt sowie des peripartalen Verlaufs SARS-CoV-2-positiver Schwangerer. *Die Anaesthesiol* 71:452.
<https://doi.org/10.1007/S00101-021-01068-6>
 28. Sitter M, Pecks U, Rüdiger M, et al (2022) Pregnant and Postpartum Women Requiring Intensive Care Treatment for COVID-19-First Data from the CRONOS-Registry. *J Clin Med* 11:. <https://doi.org/10.3390/JCM11030701>
 29. Pecks U, Mand N, Kolben T, et al (2022) SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy-An Analysis of Clinical Data From Germany and Austria From the CRONOS Registry. *Dtsch Arztebl Int*.
<https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.M2022.0266>
 30. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al (2020) A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 20:e192–e197.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7)
 31. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:3320.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
 32. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al (2021) Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet* 398:1230–1238.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01960-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01960-7)
 33. Makvandi S, Mahdavian M, Kazemi-Nia G, et al (2021) The 2019 Novel Coronavirus Disease in Pregnancy: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol* 1321:299–307. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_27
 34. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, et al (2021) Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 72:521–533.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa828>
 35. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al (2020) A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynecol Obstet* 150:47–52.
<https://doi.org/10.1002/IJGO.13182>
 36. Zaigham M, Andersson O (2020) Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 99:823–829

37. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al (2020) 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* 69:1641–1647.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
38. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al (2020) Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth with and without COVID-19. *JAMA Intern. Med.*
39. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, et al (2021) Pregnancy and neonatal outcomes of COVID -19: co-reporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* uog.23619.
<https://doi.org/10.1002/uog.23619>
40. Easter SR, Gupta S, Brenner SK, Leaf DE (2021) Outcomes of Critically Ill Pregnant Women with COVID-19 in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 203:122–125
41. SARS-CoV-2 during pregnancy, childbirth, and postnatally. In: Guidel. DGGG DGPM (S2k, AWMF Regist. No. 015/092, March 2022.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-092.html>. Accessed 4 Oct 2022
42. Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al (2020) Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* 2020 46:2385–2396.
<https://doi.org/10.1007/S00134-020-06306-W>
43. Tug N, Yassa M, Köle E, et al (2020) Pregnancy worsens the morbidity of COVID-19 and this effect becomes more prominent as pregnancy advances. *J Turkish Soc Obstet Gynecol* 17:149–154.
<https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.38924>
44. Soheili M, Moradi G, Baradaran HR, et al (2021) Clinical manifestation and maternal complications and neonatal outcomes in pregnant women with COVID-19: a comprehensive evidence synthesis and meta-analysis. *J. Matern. Neonatal Med.*

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
aRR	Adjusted relative risk (dt. angepasstes relatives Risiko)
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
COALA-Register	COVID-19 related Obstetric Anaesthesia Longitudinal Assessment-Registry
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (dt. kontinuierlicher Atemwegsüberdruck)
CRONOS	COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eCRF	elektronisches Case Report Form
HELLP-Syndrom	Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome (dt. Akronym für hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie)
IQR	Interquartilabstand
ITN	Intubation zur invasiven Beatmung
ITS	Intensivstation
NIV	Nicht-invasive Beatmung
Non-ITS	Keine Aufnahme auf Intensivstation erfolgt
O ₂	Sauerstoffinsufflation
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2 (dt. Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Study flow der Patientinnenauswahl und zusätzliche Datenerhebung.....	6
Abbildung 2. Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) und Behandlungseskalationen zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft.....	11
Abbildung 3. Verteilung der Behandlungsmodalitäten nach keinen, leichten, mittleren und schweren Vorerkrankungen.....	15
Abbildung 4. Vergleich des (a) mütterlichen Alters; (b) BMI vor Schwangerschaft; (c) Gestationsalter bei SARS-CoV-2 Diagnose und (d) Zeit zwischen Diagnose und Entbindung.....	16
Abbildung 5. Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen maternalem Alter (a) und BMI vor Schwangerschaft (b) zwischen den Kohorten der nicht intensivmedizinisch (Non-ITS) und intensivmedizinisch (ITS) behandelten Patientinnen.....	21
Abbildung 6. Vergleich der prozentualen Anteile der einzelnen COVID-19 Symptome zwischen den nicht-intensivmedizinisch (Non-ITS) und intensivmedizinisch (ITS) behandelten Patientinnen.....	23

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientinnencharakteristika, Details und intensivmedizinische Behandlungsmodalitäten der COVID-19 Erkrankung.	13
Tabelle 2 Mütterliche und neonatale Outcomes entsprechend der maximalen COVID- 19 Behandlung.....	18
Tabelle 3 Vergleich der maternalen Charakteristika und demographischer Daten zwischen der ITS und Non-ITS Kohorte.....	19
Tabelle 4 Binär logistische Regression der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Symptomen der ITS und Non-ITS Kohorten.....	23
Tabelle 5 Vergleich der geburtshilfliche Outcomes zwischen intensivmedizinisch und nicht-intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patientinnen.....	24
Tabelle 6 Vergleich der maternalen und neonatalen Outcomes der intensivmedizinisch und nicht-intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patientinnen.....	24

IV Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich seit der Entscheidung zu promovieren in den unterschiedlichen Phasen und einzelnen Schritten unterstützt und mir zur Seite gestanden haben.

Ganz besonders danken möchte ich,

Prof. Dr. Peter Kranke für die Möglichkeit Teil des klinischen Studienteams zu werden, für das mir entgegengebrachte Vertrauen mich unter anderem an dem der Dissertation zu Grunde liegenden Projekt beteiligen zu dürfen, für die Unterstützung und das Verständnis bei der Entscheidung das Thema der Dissertation zu wechseln und für die Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Prof. Dr. Ulrich Pecks und dem CRONOS-Team dafür, dass ich Teil dieses Projektes sein darf. Für das Vertrauen, das in mich gesetzt wurde, für die Unterstützung bei der Durchführung der Subgruppenanalyse und, dass ich die Daten für meine Dissertation nutzen durfte.

Dr. Sabine Friedrich für die Unterstützung bei der Datenauswertung und Gestaltung unserer Publikation.

Dr. Dr. Benedikt Schmid für Rat und Anregungen zur Fertigstellung der Arbeit.

dem gesamten Studienteam der AG Klinische Studien (u.a. Eva Kranke, Ines Guzman, Stephanie Weibel, Tobias Schlesinger) von dem ich in den letzten Jahren viel lernen durfte und das mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

meiner gesamten Familie, Freundinnen und Freunden, die mich während der gesamten Zeit in jeglicher Hinsicht bis heute unterstützt und motiviert haben.

V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

- Sitter, M.; Pecks, U.; Rüdiger, M.; Friedrich, S.; Fill Malfertheiner, S.; Hein, A.; Königbauer, J.T.; Becke-Jakob, K.; Zöllkau, J.; Ramsauer, B.; et al. Pregnant and Postpartum Women Requiring Intensive Care Treatment for COVID-19— First Data from the CRONOS-Registry. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 701.
<https://doi.org/10.3390/jcm11030701> Academic
- Sitter M, Schlesinger T, Reinhold AK, et al (2022) COVID-19 in der geburtshilflichen Anästhesie: Prospektive Erfassung von SARS-CoV-2-Infektionen zum Zeitpunkt der Geburt sowie des peripartalen Verlaufs SARS-CoV-2-positiver Schwangerer. *Die Anaesthesiol* 71:452.
<https://doi.org/10.1007/S00101-021-01068-6>
- Kongress: 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin – „Wandel als Herausforderung“; Pregnant and postpartum women requiring intensive care treatment for COVID-19 – first data from the CRONOS-registry; November 2021