

Gynäkologie 2021 · 54:357–365
<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04784-7>
 Online publiziert: 18. März 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf
 L. Kiesel, Münster
 R. Kimmig, Essen



Helmut Kleinwechter¹ · Tanja Groten² · Ute Schäfer-Graf³ · Michael K. Bohlmann⁴ · Ines Ehrhardt⁵ · Alexander Hein⁶ · Vanessa Hepp⁷ · Elsa Hollatz-Galluschki⁸ · Katrina Kraft⁹ · Mirjam Kunze¹⁰ · Angela Lihs¹¹ · Elisa Méndez-Martorell¹² · Peter Oppelt¹³ · Babett Ramsauer¹⁴ · Tamina Ravaq-Möllers¹⁵ · Bastian Riebe¹⁶ · Charlotte Rohlwick¹⁷ · Tanja Rübelmann¹⁸ · Ulrich Pecks¹⁹ für CRONOS-Netzwerk

COVID-19 und Schwangerschaft

Fallserie mit der Komorbidität Diabetes aus der Registerstudie „Covid-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study“ (CRONOS)

Einleitung

Die Coronaviruspandemie mit SARS-CoV-2 hat die Menschen in den Ländern weltweit ganz unterschiedlich getroffen und die Gesundheitssysteme ebenso unterschiedlich belastet. So fühlten sich Schwangere schwarzer Hautfarbe in den USA sozial und psychisch mehr belastet als Frauen weißer Hautfarbe [8]. Ein großer Anteil an tödlichen Ausgängen bei Schwangeren in Brasilien stand in Relation zu unzureichender medizinischer Versorgung oder Zugang zu einer Intensivtherapie [16]. Dagegen stellt das deutsche Gesundheitssystem allen Bürgerinnen und Bürgern, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Sozialstatus, im Krankheitsfall alles an medizinischen Maßnahmen bereit, was erforderlich ist.

Ob Schwangere durch SARS-CoV-2 besonders häufig oder stark betroffen sind, wird kontrovers diskutiert [6]. Schon frühzeitig wurden auch Infektionen bei Schwangeren mit Diabetes beschrieben [12]. Als gesichert gilt ein höheres Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 bei Vorliegen eines Diabetes zumindest in Kohorten ohne Schwangerschaft [17]. In diesem Stadium der

Unsicherheit bei einer neuen, bedrohlichen und globalen Infektionslage sind alle wissenschaftlichen Aktivitäten von Bedeutung, die zu mehr Sicherheit im Bereich von Diagnostik, Therapie und Betreuung durch systematische Datengewinnung führen können, um dann fortschreitend eine Anpassung an die aktualisierte Datenlage vorzunehmen. Zu diesen Instrumenten zählen Register, in denen mit definierten Vorgaben multizentrisch Fälle aufgenommen werden. Am 03.04.2020 wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin die „COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study“ (CRONOS) als Registerstudie in Deutschland und Österreich gestartet. Bislang beteiligen sich 122 Zentren. Die Datenlage wird wöchentlich aktualisiert und allen Zentren mitgeteilt. Das Ziel der hier vorgelegten Fallauswertung ist es, Verlauf und Ausgang einer SARS-CoV-2-Infektion bei Schwangeren mit Diabetes in einem Zeitraum von 6 Monaten zu beschreiben und erste Signale zu identifizieren.

Patientinnen und Methoden

In der Zeit vom 03.04.–13.10.2020 wurden 262 Schwangere aus 65 Zentren (64 Zentren aus Deutschland und 1 Zentrum aus Linz/Österreich) mit gesicherter, intragravide diagnostizierter SARS-CoV-2-Infektion in CRONOS registriert. Über den Aufbau des Registers, die Ein-

schluss- und Ausschlusskriterien sowie die Ergebnisse der Gesamtgruppe wurde kürzlich bereits an anderer Stelle berichtet [14]. Die 4 häufigsten Komorbiditäten waren Adipositas (17,9 %, 95 %-KI: 13,8; 23,0), Diabetes (10,3 %, 95 %-KI: 7,2; 14,6), Schilddrüsenerkrankungen (8,8 %, 95 %-KI: 5,9; 12,8) und kardiovaskuläre Erkrankungen (3,3 %, 95 %-KI: 1,8; 6,4).

Abkürzungen

<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>COVID-19</i>	„Coronavirus disease 19“
<i>CRONOS</i>	„COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany“
<i>CSII</i>	„Continuous subcutaneous insulin infusion“ (Insulinpumpe)
<i>CT</i>	Konventionelle Insulintherapie
<i>GDM</i>	Gestationsdiabetes mellitus
<i>ICT</i>	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
<i>ICU</i>	„Intensive care unit“
<i>IGT</i>	„Impaired glucose tolerance“
<i>IUFT</i>	Intrauteriner Fruchttod
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>NICU</i>	„Neonatal intensive care unit“
<i>OGTT</i>	Oraler Glukosetoleranztest
<i>SMBG</i>	Selbstmessung der Blutglukose
<i>SSW</i>	Schwangerschaftswoche
<i>WHO</i>	„World Health Organization“

Erstveröffentlichung in Der Diabetologe (2021) 17:88–94. <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00701-z>

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.

Tab. 1 Ausgewählte Basisdaten SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Infektion/COVID-19 („coronavirus disease 2019“), Schwangerschaft und GDM ($n = 21$). Alle Variablen werden, wenn nicht anders angegeben, als absolute und relative Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) gelistet

Variable	n	%	95 %-KI
Alter (Jahre), Median (Bereich)	34 (28–41)	–	–
Migrantin	11	52	(32; 72)
Körpergewicht zu Beginn der Schwangerschaft (kg), Median (Bereich)	73,0 (50–133)	–	–
BMI zu Beginn der Schwangerschaft (kg/m ²), Median (Bereich)	27,1 (18,6–46,0)	–	–
Adipositas BMI ≥ 30 kg/m ²	7	33	(17, 55)
Gravidität, Median (Bereich)	3 (1–9)	–	–
Parität, Median (Bereich)	1 (0–8)	–	–
Rauchen	1	5	(1; 23)
<i>Weitere Komorbiditäten</i>			
Herz-Kreislauf	2	10	(3; 29)
Schilddrüse	3	14	(5, 35)
Lunge	1	5	(1; 23)
Autoimmun	1	5	(1; 23)
<i>GDM-Diagnose</i>			
24–28 SSW	14	67	(45; 83)
<24 SSW	2	10	(3; 29)
>28 SSW	5	24	(11; 45)
Nüchtern-BG-Spiegel erhöht	14	67	(45; 83)
2 Werte erhöht	1	5	(1; 23)
3 Werte erhöht	5	24	(11; 45)
<i>GDM-Therapie</i>			
Diabetologische Mitbetreuung	19	90	(71; 97)
Basis (SMBG, Diät, Bewegung)	11	52	(32; 72)
Insulin	10	48	(28; 68)
CT	8	38	(21; 59)
ICT	2	10	(3; 29)

Alle Variablen werden, wenn nicht anders angegeben, als absolute und relative Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen gelistet.

SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, SSW Schwangerschaftswoche, GDM Gestationsdiabetes mellitus, BMI Body-Mass-Index, BG Blutglukose, SMBG Selbstmessung der Blutglukose, CT Konventionelle Insulintherapie, ICT Intensivierte konventionelle Insulintherapie

Insgesamt gaben 18 Zentren in 27 Fällen einen Diabetes mellitus als Komorbidität an: 21 Fälle mit Gestationsdiabetes (8,0 %, 95 %-KI: 5,3; 11,9), 5 Fälle mit Typ-2-Diabetes und ein Fall mit Typ-1-Diabetes, d. h. Fälle mit präexistentem Diabetes von insgesamt 2,3 % (95 %-KI: 1,1; 4,9). Basis- und Diabetesdaten der Schwangeren, Beginn, Verlauf und Ausgang der SARS-CoV-2-Infektion sowie Daten der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt und der Neugeborenen wurden aus den Registerdaten deskriptiv zusammengefasst. Die Konfidenzintervalle für die relativen Häufigkeiten wurden

mit dem CICALculator in Excel 2013 (<https://pedro.org.au/english/resources/confidence-interval-calculator/>, Physiotherapy Evidence Database, The University of Sidney, Australien) berechnet.

Ergebnisse

Gestationsdiabetes mellitus

Die Schwangeren mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) hatten im Median ein Lebensalter von 34 Jahren (Bereich 28–41), waren zur Hälfte nichtdeutscher Herkunft und zu 1/3 am Beginn

der Schwangerschaft adipös. Weitere Komorbiditäten waren selten, am häufigsten (in 3 Fällen) lag eine Schilddrüsenerkrankung vor. Die GDM-Diagnose wurde mit 67 % (14/21) am häufigsten im üblichen Zeitfenster von 24–28 SSW gestellt, bei 67 % (14/21) der Frauen war der Nüchternwert im oGTT erhöht, außerdem in jedem 4. Fall alle 3 Werte des oGTT pathologisch. In 1 Fall lagen die Werte des oGTT nicht vor; er wurde als GDM gewertet, da eine Insulintherapie durchgeführt wurde. In 1 weiteren Fall wurde im 75-g-oGTT ein 2-h-Wert von 220 mg/dl (12,2 mmol/l) gemessen, jedoch ergaben 2-malige Bestimmungen des HbA_{1c}-Wertes Ergebnisse von 6,3 und 6,4 % und eine im Wochenbett gemessene Nüchternblutglukosekonzentration einen Wert von 73 mg/dl (4,1 mmol/l), sodass ein manifester Diabetes leitlinienkonform ausgeschlossen wurde. Die GDM-Therapie erfolgte bei 48 % (10/21) der Schwangeren mit Insulin. Weitere Basisdaten zeigt **Tab. 1**.

Der Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion erfolgte im Median bei 38 SSW, in den frühesten Fällen bereits mit 21 SSW. In 52 % (11/21) waren die Schwangeren asymptomatisch und wurden durch eine Screeninguntersuchung entdeckt. Die häufigsten Symptome waren Schnupfen (7/21), Husten, Müdigkeit, Malaise (je 6/21) sowie verändertes Geruchs- und Geschmacksempfinden (5/24). Fieber und Dyspnoe waren mit je 19 % (4/21) und Myalgien mit 14 % (3/21) eher selten. Weitere COVID-19 assoziierte Symptome zeigt **Tab. 2**. In 2 Fällen erfolgte eine Aufnahme auf der Intensivstation, und in 4 Fällen erhielten die Frauen eine symptomatische COVID-19-assoziierte Therapie. Alle Schwangeren blieben ohne invasive Beatmung. Die Mehrzahl der Mütter wurde im Verlauf als genesen eingestuft; zum Zeitpunkt der Auswertung waren 17 Lebendgeburten registriert (1-mal Zwillinge), im Median mit 39 SSW, keine Frühgeburten, und in 56 % (9/16) erfolgte die Entbindung per Sectio caesarea. Alle Kinder verblieben bei der Mutter, und bis auf 2 Kinder wurden alle Kinder gestillt.

Typ-2-Diabetes mellitus

Die 5 Schwangeren mit Typ-2-Diabetes waren eher älter (29–48 Jahre) und wiesen als weitere Komorbidität eine Adipositas auf. 3 Frauen waren Migrantinnen. Die Diabetesdauer war kurz, in 2 Fällen war ein GDM vorausgegangen, 3 Frauen erhielten Insulin, eine davon über eine Insulinpumpe. 1 Patientin infizierte sich bereits im ersten Trimenon; die 4 anderen nach der 30. SSW. 1 Patientin war asymptomatisch, 2 hatten lediglich leichte und 2 Patientinnen schwere Symptome mit Dyspnoe oder Fieber (■ Tab. 3). Eine COVID-19-assoziierte Therapie war nicht erforderlich. Alle Mütter sind im Verlauf der Virusinfektion genesen.

In dieser Gruppe traten 2 Fälle eines intrauterinen Fruchttods auf, in 1 Fall mit 37 SSW im anderen Fall mit 40 SSW. Bei Fall 1 wurde anlässlich der GDM-Diagnostik mit 35 SSW ein 50-g-Vortest mit einem Glukosewert von 385 mg/dl (21,4 mmol/l) gemessen, und der anschließend bestimmte HbA_{1c}-Wert lag bei 9,2%, sodass hier ein erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierter, dekompensierter Typ-2-Diabetes vorlag. Das verstorbene Neugeborene wog bei der Geburt über 4500 g, es bot das Bild einer diabetischen Fetopathie, anhand der SARS-CoV-2-Tests gab es keine Hinweise für eine vertikale Transmission bei asymptomatischer Mutter. Plazentahistologie und Obduktionsergebnis des Kindes liegen noch nicht vor. Fall 2 betraf eine 41-jährige Frau ohne COVID-19-Symptome, aber mit zusätzlichen Komorbiditäten, wie einer Adipositas Grad 2 nach WHO und einem Hypertonus. Der Einsatz der Insulinpumpe spricht für einen schwer einstellbaren Diabetes. Weitere Befunde, die eine ursächliche Klärung des Fruchttods erlauben würden, liegen nicht vor. In Fall 3 kam es zur Frühgeburt mit 32 SSW im Rahmen einer frühen Präeklampsie, das Neugeborene wurde mit einem Geburtsgewicht von <2500 g auf die Neugeborenenintensivstation (NICU) verlegt. Im Fall 4 wurden bereits früh antenatal ein Oligo-/Anhydramnion und eine fetale Kleinhirnfehlbildung diagnostiziert. Nach Entbindung eines eutrophen Neugeborenen in der 39. SSW wurde

Gynäkologe 2021 · 54:357–365 <https://doi.org/10.1007/s00129-021-04784-7>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

H. Kleinwechter · T. Groten · U. Schäfer-Graf · M. K. Bohlmann · I. Ehrhardt · A. Hein · V. Hepp · E. Hollatz-Galluschki · K. Kraft · M. Kunze · A. Lihs · E. Méndez-Martorell · P. Oppelt · B. Ramsauer · T. Ravnaq-Möllers · B. Riebe · C. Rohlwick · T. Rübemann · U. Pecks für CRONOS-Netzwerk

COVID-19 und Schwangerschaft. Fallserie mit der Komorbidität Diabetes aus der Registerstudie „Covid-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study“ (CRONOS)

Zusammenfassung

Vom 03.03.–13.10.2020 wurden im CRONOS-Register („COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany“) 27 Fälle mit der Komorbidität Diabetes unter 262 registrierten Schwangeren mit intragravide gesicherter SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Infektion erfasst. Von diesen hatten 21 Gestationsdiabetes, 5 Typ-2-Diabetes und 1 Typ-1-Diabetes. Etwa die Hälfte der Frauen war asymptomatisch und wurde durch ein generelles SARS-CoV-2-Screening bei Krankenhausaufnahme entdeckt. Die häufigsten Symptome waren Schnupfen, Husten, Müdigkeit, Malaise und verändertes Geruchs- und Geschmacksempfinden. Die Mehrzahl der Schwangeren zeigte einen milden bis moderaten Verlauf, 3 Frauen wurden auf die Intensivstation aufgenommen; keine musste invasiv beatmet werden. In

der Gruppe mit Typ-2-Diabetes traten 2 Fälle mit spätem intrauterinem Fruchttod (37 und 40 Schwangerschaftswochen [SSW]) und 1 Fall mit einer Fehlbildung auf, wobei eine Assoziation mit dem Diabetes am wahrscheinlichsten ist. Schwangere mit Diabetes mellitus stellen eine besonderes zu berücksichtigende Subgruppe dar; 1 von 10 Frauen in dieser kleinen Kohorte bedurfte einer intensivmedizinischen Überwachung aufgrund COVID-19. Darüber hinaus unterstreicht diese Fallserie die Notwendigkeit eines uneingeschränkten Zugangs zu einer intensiven Schwangerenbetreuung für ein optimales perinatales Outcome insbesondere in Zeiten der Pandemie.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 · Komorbidität · Hyperglykämie · Symptome

COVID-19 and pregnancy. Case series with diabetes co-morbidity from the registry study ‘Covid-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study’ (CRONOS)

Abstract

From March 3 to October 13, 2020, 27 cases with diabetes comorbidity have been recorded in the CRONOS registry (Covid-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in Germany) among 262 registered women with SARS-CoV-2 infection during their pregnancy. Of those, 21 presented with gestational diabetes, 5 with type 2 diabetes and 1 with type 1 diabetes. About half of the women were asymptomatic and were diagnosed via general screening at hospital admission. The most common symptoms were nasal congestion, cough, tiredness, malaise and changes in smell and taste. The majority of pregnant women showed a mild to moderate course, three women were admitted to the intensive care unit and none

required invasive ventilation. In the type 2 diabetes group, there were two cases with late fetal death (37 and 40 weeks of gestation) and one with a malformation, an association with diabetes being most likely. Pregnant women with diabetes mellitus represent a special subgroup; 1 in 10 women in this small cohort required intensive care monitoring due to COVID-19. In addition, this case series underscores the need for unrestricted access to pregnancy care, especially in times of pandemic, for optimal perinatal outcome.

Keywords

SARS-CoV-2 · Comorbidity · Hyperglycemia · Symptoms

Tab. 2 COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-Daten und Outcome Mutter/Kind bei GDM ($n = 21$). Alle Variablen werden, wenn nicht anders angegeben, als absolute und relative Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) gelistet

Variable	n	%	95 %-KI
COVID-19-Symptombeginn (SSW), Median (Bereich)	38,0 (21–40)	–	–
<i>COVID-19-assoziierte Symptome</i>	10	48	(28; 68)
Schnupfen	7	33	(17; 55)
Husten	6	29	(14; 50)
Müdigkeit	6	29	(14; 50)
Malaise	6	29	(14; 50)
Verändertes Geruchs- und Geschmackempfinden	5	24	(11; 45)
Fieber	4	19	(8; 40)
Dyspnoe	4	19	(8; 40)
Halsschmerzen	4	19	(8; 40)
Kopfschmerzen	4	19	(8; 40)
Myalgie	3	14	(5; 35)
Brustschmerz	2	10	(3; 29)
Auswurf	2	10	(3; 29)
<i>COVID-19: Therapie</i>			
ICU-Aufnahme	2	10	(3; 29)
COVID-19-Therapie	4	19	(8; 40)
<i>Outcome Mutter</i>			
Von COVID-19 genesen	16	76	(55; 89)
Unbekannt	5	24	(11; 45)
Geburt SSW, Median (Bereich), $n = 17$	39 (38–41)	–	–
Spontan	7	44	(23; 67)
Sectio caesarea	9	56	(33; 77)
<i>Outcome Kind</i>			
Lebendgeburt (1-mal Zwillinge)	17	100	(81; 100)
<i>Geburtsgewicht</i>			
>4000 g	2	11	(4; 36)
<2500 g	1	6	(1; 28)
Verbleibt bei Mutter	17	100	(82; 100)
Gestillt	15	88	(66; 97)

Alle Variablen werden, wenn nicht anders angegeben, als absolute und relative Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen gelistet.

SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, SSW Schwangerschaftswoche, GDM Gestationsdiabetes mellitus

das Kind wegen schwieriger respiratorischer Adaptation auf die NICU verlegt. Postnatal entwickelten sich eine Thrombozytopenie, im Verlauf eine Cholestase und anhaltende Hypoglykämien. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht geklärt, inwieweit die SARS-CoV-Infektion oder der Diabetes zu dieser Auffälligkeit beigetragen haben.

Diabetes mellitus Typ 1

Es handelte sich um eine Schwangere im Alter von 33 Jahren, Diabetesdauer

<1 Jahr, Migrantin, 4. Gravida, 3. Para. Bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft lagen das Körpergewicht bei 92 kg, der BMI bei 35,9 kg/m². Sie war Nichtraucherin und bot im Verlauf keine schweren Hypoglykämien oder Ketoazidosen, die Diabetestherapie erfolgte mit einer ICT, die Begleitmedikation bestand aus Heparin und Asthmamedikamenten. COVID-19-Symptome begannen mit 33 SSW, und die Schwangere entwickelte Fieber, Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Auswurf. Die Röntgenaufnahme der Lunge ergab einen pathologischen Befund,

sie wurde stationär auf der Intensivstation aufgenommen und ist ohne weitere Komplikationen im Verlauf genesen. Das Kind war zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Publikation noch nicht geboren.

Diskussion

In dieser Fallserie stellen wir dar, dass Schwangere mit der Komorbidität Diabetes mellitus in CRONOS mit einem Anteil von 10,3% unter der Berücksichtigung des Vertrauensintervalls vergleichbar häufig repräsentiert sind wie in der deutschen geburtshilflichen Population 2019 mit einem Anteil von 7,8% [10]. Bei 1 von 10 Schwangeren in dieser Fallserie war eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Die Mehrzahl der Schwangeren jedoch war asymptomatisch oder zeigte eine lediglich milde Krankheitssymptomatik. Das entspricht einer Analyse aus dem COVID-NET in 13 US-amerikanischen Bundesstaaten, in dem symptomatische und asymptomatische Fälle verglichen wurden [5]. Von 272 symptomatischen Fällen wurden 16,2% intensivmedizinisch behandelt, während dies bei 326 asymptomatischen Fällen in keinem Fall erforderlich war. Zwischen den Diabetestypen lassen sich wegen der noch zu kleinen Zahlen keine Unterschiede ableiten. Das CRONOS-Register belegt aber sehr deutlich, dass die Gruppe der Schwangeren mit Typ-2-Diabetes unabhängig von COVID-19 hochvulnerabel für fetale Komplikationen ist. Gerade in Anbetracht der Pandemie mit den ordnungspolitischen Anordnungen wie Schließungen und Kontaktbeschränkungen muss gewährleistet sein, dass diese Frauen adäquat betreut und behandelt werden, z. B. durch Ausbau der Telemedizin. Im Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie wurden bereits große Zusammenstellungen von Schwangerschaften publiziert, in denen auch Diabetes mellitus als Komorbidität erhoben wurde [6]. Bislang wurden die unterschiedlichen Diabetestypen nur wenig berücksichtigt.

Gestationsdiabetes

In der CRONOS-Kohorte mit GDM war die Mehrzahl der Schwangeren asym-

Tab. 3 SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Infektion/COVID-19 („coronavirus disease 2019“), Schwangerschaft und Typ-2-Diabetes (n = 5)

Variable	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
<i>Basisdaten</i>					
Alter (Jahre)	29	41	48	38	34
Diabetesdauer (Jahre)	<1	4	7	2	<1
Diabetestherapie	ICT	CSII	ICT	Insulin, später Wechsel auf Metforminmonotherapie	Diät
Migrantin	Ja	k. A.	Ja	k. A.	Ja
Gewicht (kg)	115	120	84	90	91
BMI (kg/m ²)	34,3	38,0	30,9	32,7	37,2
Z. n. GDM	Ja	k. A.	Ja	k. A.	k. A.
Gravidität	3	1	2	8	2
Parität	1	0	0	4	1
Rauchen	k. A.	Ja	k. A.	k. A.	k. A.
Komorbiditäten	Asthma	Hypertonus	Schilddrüse	–	Schilddrüse
COVID-19-Symptome (SSW)	35	40	32	1. Trimenon	37
Asymptomatisch	k. A.	+	k. A.	k. A.	k. A.
Fieber	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
Dyspnoe	+	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Myalgie	+	k. A.	k. A.	+	k. A.
Müdigkeit	+	k. A.	k. A.	+	+
Halsschmerzen	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
Malaise	+	k. A.	k. A.	+	k. A.
Kopfschmerzen	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
Schwindel	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
Veränderter Geschmack/Geruch	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	+
Schnupfen	+	k. A.	+	k. A.	k. A.
<i>COVID-19-Therapie</i>					
Genesen	+	+	+	+	+
<i>Outcome</i>					
Geburt (SSW)	37	40	32	39	41
Präeklampsie	k. A.	k. A.	+	k. A.	k. A.
IUFT	+ Diabetische Fetopathie	+	k. A.	k. A.	k. A.
Sectio caesarea	+	k. A.	+	k. A.	+
Geburtsgewicht >4000 g	+	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Geburtsgewicht <2500 g	k. A.	k. A.	+	k. A.	k. A.
Fehlbildung	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
Neonatale Hypoglykämie	k. A.	k. A.	k. A.	+	k. A.
NICU-Verlegung	k. A.	k. A.	+	+	k. A.

ptomatisch. Dies steht im Einklang mit frühen Berichten aus New York, USA, nach Einführen eines Screenings generell unter Schwangeren bei stationärer Aufnahme [15]. Das führende Symptom war mit 33% (7/21) Schnupfen, und damit ein eher wenig spezifischer Befund. Eine Metaanalyse aus 77 Studien zu 11.432 Schwangeren fand Fieber mit 40% und Husten mit 39% als häufigste Symptome [1]. In der in CRONOS ausgewerteten GDM-Fallserie boten die Schwangeren einen überwiegend milden Verlauf. 2 von 21 Frauen wurden auf der Intensivstation aufgenommen, blieben jedoch ohne invasive Beatmung. Nach der oben beschriebenen Metaanalyse ist GDM kein Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 (OR: 1,23; 95%-KI: 0,70; 2,14).

Die diabetologische Beurteilung ergab mehrere Signale. So war beim 75-g-oGTT in 67% (14/21) bereits der Nüchternplasmaglukosewert erhöht, und in 24% (5/21) waren alle 3 Werte pathologisch. Diese Patientinnen haben ein hohes Risiko für eine postpartale Diabetesmanifestation und sollten die erforderlichen Nachsorgetermine konsequent wahrnehmen [2].

Der Anteil an Insulintherapien mit 48% (10/21) zum Zeitpunkt des Beginns der SARS-CoV-2-Infektion war relativ hoch, entspricht aber Beobachtungen aus Lille, Frankreich, während des Lockdowns mit einer Rate von 47,7% [7]. Vor der Pandemie wurden im Allgemeinen Schwangere mit GDM in 15–30% mit Insulin therapiert. Das Autorenteam aus Frankreich führte dies auf die reduzierte körperliche Aktivität und vermehrte Kalorienaufnahme in Zeiten des Lockdowns zurück.

Diabetes mellitus Typ 2

Sorgenkind weltweit sind Schwangerschaften bei Typ-2-Diabetes. In den letzten 20 Jahren hat sich die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Schwangeren mehr als verdoppelt. Bereits 2012 belegten Bevölkerungsstudien aus England und Frankreich, dass der Typ-2-Diabetes bei der Gruppe von präexistentem Diabetes den Typ-1-Diabetes überholt hat [3, 4]. Ursächlich sind in erster Li-

Tab. 3 (Fortsetzung)

Variable	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
Verbleibt bei Mutter	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	+
Stillen	k. A.	k. A.	+	+	+

ICT intensivierte konventionelle Insulintherapie, CSII „continuous subcutaneous insulin infusion“ (Insulinpumpe), BMI Body-Mass-Index, GDM Gestationsdiabetes mellitus, SSW Schwangerschaftswoche, IUFT intrauteriner Fruchttod, NICU „neonatal intensive care unit“, + ja, k. A. keine Angabe

nie Adipositas, ungünstiger Lebensstil und Z. n. vorangehendem GDM. Die 5 Schwangeren benötigten keine besondere COVID-19-Therapie und wurden alle als genesen beschrieben. Der Infektionsverlauf war also mild bis moderat und steht im Kontrast zum Befund der Metaanalyse [1], dass ein präexistenter Diabetes von Schwangeren einen Risikofaktor für einen schweren Infektionsverlauf darstellt, mit einer OR von 2,51 (95 %-KI: 1,31; 4,80).

Die hohe Rate an fetalen Komplikationen in dieser Gruppe gibt Anlass zur Achtsamkeit. Zum einen kann eine Assoziation zur SARS-CoV-2-Infektion nicht ausgeschlossen werden. Zum anderen ist seit langem bekannt, dass bei dieser Gruppe die perinatale Mortalität mit 2–5 % 4- bis 10-fach und die Fehlbildungsrate mit 6–10 % 2- bis 4-fach im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren erhöht sind [11]. Die diabetologischen und sozialen Aspekte stehen dabei im Vordergrund: Z. n. GDM, Adipositas, Hypertonus, Dyslipidämie, Migrationsstatus und hohes Lebensalter. Über diese Risiken täuscht die im Vergleich zum Typ-1-Diabetes nur kurze Diabetesdauer hinweg. Neben einer konsequenten diabetologischen Betreuung von Beginn der Schwangerschaft an, noch besser präkonzeptionell, mit Optimierung der Stoffwechseleinstellung, sollte immer daran gedacht werden, dass Erstmanifestationen in der Schwangerschaft vorkommen können, teils mit schweren Stoffwechselentgleisungen (Fall 1), besonders im Zusammenhang mit fieberhaften Infekten. Zur frühzeitigen Erkennung eines – häufig asymptomatischen – Typ-2-Diabetes sollte daher im besten Fall eine Untersuchung des Glukosestoffwechsels am Beginn der Schwangerschaft erfolgen, besonders bei Frauen mit einem hohen Diabetesrisiko nach GDM.

Hierzu zählen Insulintherapie, Diagnose vor 24 SSW, Adipositas, Stilldauer <3 Monate, eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) im postpartalen oGTT, alle 3 Glukosewerte im intragraviden oGTT pathologisch sowie fehlende Teilnahme an der GDM-Nachsorge.

Typ-1-Diabetes

Der in CRONOS registrierte Fall mit Typ-1-Diabetes entspricht nicht dem typischen Muster, das man in der Schwangerschaft erwartet. Die Diabetesmanifestation war spät, sie ist Migrantin, Multipara und hat eine Adipositas Grad 2 nach WHO. Hier würde zur weiteren Klärung beitragen, ob Autoantikörper gegen β -Zellen gefunden wurden und somit ein Autoimmundiabetes belegt werden kann. Detaillierte Daten zu SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 existieren nach unserer Kenntnis in der Literatur nicht. Eine große Populationsstudie aus England ergab, dass im Allgemeinen bei Typ-1-Diabetes schwere, auch tödliche Verläufe von COVID-19 mit der Qualität der glykämischen Kontrolle und dem BMI assoziiert waren [9].

Stärken und Limitationen

Die Stärken des CRONOS-Registers liegen in der Möglichkeit, Fälle mit Diabetes nach Diabetestypen und Subtypen getrennt zu beurteilen. Die Items sind sehr detailliert aufgeschlüsselt, sodass Fragen des Infektionsverlaufs und des Diabetes gemeinsam ausgewertet werden können. Limitationen betreffen die Methodik einer Registeranalyse selbst. Auch wenn eine vollständige Erfassung wünschenswert wäre, bildet CRONOS aktuell mit 122 Zentren etwa 23 % der in Deutschland versorgten Schwangerschaften und

Geburten ab [14]. Von einer repräsentativen Stichprobe darf daher nicht ausgegangen werden. Detaillierte HbA_{1c}-Verläufe bei den manifesten Diabetesfällen liegen nicht vor; die ohnehin umfangreichen Items werden durch geburtsmedizinisch tätige Ärztinnen und Ärzte neben ihrer hohen Dienstbelastung beantwortet und wurden daher auf ein handhabbares Maß beschränkt. Die Fallzahl mit der Komorbidität Diabetes ist noch klein, von daher konnte zum jetzigen Zeitpunkt noch kein statistisch aussagefähiger Vergleich zwischen den Schwangeren mit und ohne Diabetes gemacht werden. Dies wird ergänzt, wenn eine ausreichende Fallzahl registriert ist und eine zuverlässige Schätzung des Vertrauensbereichs möglich ist.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass nach den aktuellen Daten des CRONOS-Registers Schwangere mit einer SARS-CoV-2-Infektion und der Komorbidität Diabetes einen ganz überwiegend milden bis moderaten Verlauf haben und etwa die Hälfte der Fälle mit einem Screening entdeckt wird, da sie asymptomatisch sind. Dennoch muss betont werden, dass in dieser kleinen Kohorte 1 von 10 Frauen einer intensivmedizinischen Überwachung bedurfte. Zudem finden sich in der Gruppe der Frauen mit Typ-2-Diabetes Fälle mit ungünstigem perinatalem Ausgang der Schwangerschaft. Die Risiken sind vorrangig bedingt durch diabetesassoziierte Faktoren und bedürfen höchster interdisziplinärer Aufmerksamkeit schon am Beginn der Schwangerschaft. Gerade zu Zeiten einer temporär eingeschränkten medizinischen Versorgung und Mobilität müssen diese Frauen besonders angesprochen und motiviert werden, die verordneten Therapien beizubehalten und ihre Kontrolltermine wahrzunehmen. Hier sind ergänzende telemedizinische Strategien hilfreich, die bereits erprobt werden („COVID-Watch“, „Pregnancy Watch“), um Infektionsrisiken zu reduzieren und gleichzeitig die erforderliche Versorgung zu gewährleisten [13].

Fazit für die Praxis

- In der „COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study in

Hier steht eine Anzeige.



Germany (CRONOS)“ werden seit dem 03.04.2020 schwangere Frauen mit einer intragravide gesicherten SARS-CoV-2-Infektion registriert.

- Nach 6 Monaten ergab die Auswertung von 262 Fällen einen Anteil Schwangerer mit der Komorbidität Diabetes von 10,3%, davon am häufigsten mit einem Gestationsdiabetes (8%).
- Etwa die Hälfte aller Schwangeren mit Diabetes war asymptomatisch und wurde durch ein generelles Screening bei Krankenhausaufnahme entdeckt.
- Die häufigsten COVID-19-Symptome waren Schnupfen, Husten, Müdigkeit, Malaise und ein verändertes Geruchs- und Geschmackempfinden.
- Trotz überwiegend mildem bis moderatem Infektionsverlauf musste 1 von 10 Frauen intensivmedizinisch betreut werden, erfreulicherweise ohne invasive Beatmung.
- Bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 2 häuften sich perinatale Komplikationen (intrauteriner Fruchttod, Präeklampsie, Fehlbildung).

Korrespondenzadresse



Dr. med. Helmut Kleinwechter
diabetologikum kiel,
Diabetesschwerpunktpraxis
und Schulungszentrum
Alter Markt 11, 24103 Kiel,
Deutschland
hkleinwechter@gmail.com

Danksagung. Ein verbindlicher Dank geht an alle Zentren und die jeweiligen Teams, SARS-CoV-2-infizierte Schwangere in CRONOS zu registrieren. Herrn Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum, Düsseldorf, danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Kleinwechter, T. Groten, U. Schäfer-Graf, M.K. Bohlmann, I. Ehrhardt, A. Hein, V. Hepp, E. Hollatz-Galluschki, K. Kraft, M. Kunze, A. Lihs, E. Méndez-Martorell, P. Oppelt, B. Ramsauer, T. Ravnaq-Möllers, B. Riebe, C. Rohlwink, T. Rübemann und U. Pecks geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium, 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:m3320
2. Auvinen A, Luoro K, Jokelainen J et al (2020) Type 1 and type 2 diabetes after gestational diabetes: a 23 year cohort study. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05215-3>
3. Billionnet C, Mitancher D, Weill A et al (2017) Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>
4. Coton S, Nazareth I, Petersen I (2016) A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. *BMJ Open* 6:e9494
5. Delahoy M, Whitacker M, O'Halloran A et al (2020) Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19—COVID-NET, 13 states, march 1–August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:1347–1354
6. Figueiro-Filho E, Yudin M, Farine M (2020) COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med*. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0364>
7. Ghesquière L, Garabedian C, Drumez E et al (2020) Effects of COVID-19 pandemic lockdown on gestational diabetes mellitus: a retrospective study. *Diabetes Metab*. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.008>
8. Gur R, White L, Waller R et al (2020) The disproportionate burden of the COVID-19 pandemic among

- pregnant black women. *Psychiatry Res*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113475>
9. Holman N, Knighton P, Kar P et al (2020) Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:823–833
10. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2020) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019. Geburtshilfe. Qualitätszahlen und Kennzahlen. Stand 14.07.2020
11. Kleinwechter H, Demandt N (2016) Diabetes in der Schwangerschaft. Typ-1-/Typ-2-Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 141:1296–1303
12. Kleinwechter H, Laubner K (2020) Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) und Schwangerschaft. Übersicht und Bericht des ersten deutschen Falls mit COVID-19 bei Gestationsdiabetes. *Diabetologie* 16:242–246
13. Morgan AU, Balachandran M, Do D et al (2020) Remote monitoring of patients with COVID-19: design, implementation, and outcomes of the first 3,000 patients in COVID Watch. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/CAT.200342>
14. Pecks U, Kuschel B, Oppelt P et al (2020) CRONOS-Netzwerk: pregnancy and SARS-coV-2 infection in Germany—the CRONOS register. *Dtsch Arztebl Int*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0XXX>
15. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M et al (2020) Universal screening for SARS-coV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>
16. Takemoto M, Menezes M, Andreucci C et al (2020) The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13300>
17. Wiersinga J, Rhodes A, Cheng A et al (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID19). A review. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

Affiliations

- ¹diabetologikum kiel, Diabetesschwerpunktpraxis und Schulungszentrum, Kiel, Deutschland
- ²Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- ³Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Deutschland
- ⁴Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Elisabethen Krankenhaus gGmbH, Lörach, Deutschland
- ⁵Frauenklinik, Klinikum Weiden, Weiden, Deutschland
- ⁶Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
- ⁷Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Starnberg, Starnberg, Deutschland
- ⁸Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik Hallerwiese, Nürnberg, Deutschland
- ⁹Gynäkologie und Geburtshilfe, München Klinik Harlaching, München, Deutschland
- ¹⁰Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
- ¹¹Frauenklinik, Klinikum der Landeshauptstadt gKAöR, Stuttgart, Deutschland
- ¹²Gynäkologie und Geburtshilfe, LAKUMED Kliniken, Krankenhaus Landshut-Achdorf, Landshut-Achdorf, Deutschland
- ¹³Gynäkologie, Geburtshilfe und Gyn. Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich
- ¹⁴Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland
- ¹⁵Gynäkologie, Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg, Deutschland
- ¹⁶Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland
- ¹⁷Frauenklinik, Klinikum Dortmund, Dortmund, Deutschland
- ¹⁸Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Dritter Orden, München, Deutschland
- ¹⁹Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Hier steht eine Anzeige.

