

## Titelblad

### **COVID-19 tijdens zwangerschap en borstvoeding: wat weten we al?**

Dr. Michael Ceulemans, apotheker<sup>1, 2</sup>, Benedikte Cuppers, apotheker<sup>1</sup>, Loes de Vries, arts<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Karel Allegaert, neonatoloog-kinderarts<sup>2,3,4</sup>, J.J. (Hans) Duvekot, gynaecoloog-  
perinatoloog<sup>5</sup>, Prof. Dr. Eugène P. van Puijenbroek, arts<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Teratologie Informatie Service, Bijwerkingencentrum Lareb, 's Hertogenbosch

<sup>2</sup> Onderzoeksgroep Klinische farmacologie en farmacotherapie, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven, Leuven, België

<sup>3</sup> Departement Klinische Farmacie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>4</sup> Departement Ontwikkeling en Regeneratie, KU Leuven, Leuven, België

<sup>5</sup> Afdeling Verloskunde, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>6</sup> Faculty of Science and Engineering Rijksuniversiteit Groningen, FarmacoTherapie, -  
Epidemiologie en –Economie – Groningen Research Institute of Pharmacy, Groningen

Corresponderend auteur: Prof. E.P. van Puijenbroek, e-mail: [e.vanpuijenbroek@lareb.nl](mailto:e.vanpuijenbroek@lareb.nl)

## Samenvatting

- Tijdens eerdere virusepidemieën bleken zwangere vrouwen een groter risico te hebben op ernstige luchtweginfecties en negatieve zwangerschapsuitkomsten. De gegevens over dergelijke risico's en gevolgen van de COVID-19 pandemie tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn nog beperkt.
- Zwangere vrouwen met COVID-19 vertonen een grote verscheidenheid aan symptomen die vergelijkbaar zijn met die van niet-zwangeren. Het lijkt er niet op dat zwangeren ernstiger door de ziekte worden getroffen.
- Maternale COVID-19 kan mogelijk tot complicaties leiden bij de foetus en pasgeborene. Het merendeel van de kinderen vertoont echter geen problemen bij de geboorte.
- Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het risico op miskramen en congenitale afwijkingen.
- Er is momenteel geen duidelijk bewijs dat het coronavirus in utero wordt overgedragen naar het ongeboren kind, maar dit kan niet worden uitgesloten.
- Het virus werd tot dusver meestal niet aangetoond in moedermelk, al kan overdracht niet worden uitgesloten. De neonat kan via horizontale transmissie worden besmet.

## **Casus**

Een 26-jarige vrouw is voor het eerst zwanger (28 weken). Twee familieleden van haar zijn de afgelopen weken in het ziekenhuis opgenomen met een ernstig verloop van COVID-19. Ze vraagt zich af wat het effect zou zijn voor haar ongeboren kind en zichzelf als zwangere indien ze besmet zou worden met SARS-CoV-2. Ook vraagt ze zich of, wanneer dit onverhoopt het geval zou zijn, ze dan nog borstvoeding zou mogen geven. Om een antwoord te krijgen op haar vragen, neemt ze contact op met haar zorgverlener.

## **Inleiding**

In december 2019 kwamen de eerste berichten over Chinese patiënten met een longontsteking met onbekende oorzaak vanuit de regio Wuhan.<sup>1</sup> Inmiddels is bekend dat deze patiënten besmet waren met een nieuw type coronavirus, genaamd “Severe Acute Respiratory Syndrome”-coronavirus (SARS-CoV-2). Gezien de snelle en wijdverspreide uitbraak van COVID-19, de ziekte die door het SARS-CoV-2 virus wordt veroorzaakt, worden vanzelfsprekend ook zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven besmet met SARS-CoV-2. Actuele informatie over de mogelijke risico’s en gevolgen van COVID-19 in deze doelgroep is belangrijk, zeker aangezien zwangere vrouwen tijdens eerdere epidemieën met coronavirussen (SARS, MERS) een groter risico hadden op een ernstig verloop van de infectie en op negatieve zwangerschapsuitkomsten.<sup>2</sup> Dit artikel geeft aan de hand van een aantal klinische vragen en antwoorden een overzicht van de huidige stand van zaken (op 21 mei 2020) van de kennis over COVID-19 tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode.

## **Zoekstrategie**

Sinds de uitbraak van het coronavirus (februari 2020) wordt wekelijks door medewerkers van de Teratologie Informatie Service van Lareb in PubMed een literatuuronderzoek uitgevoerd

naar de aard en de ernst van symptomen en de invloed van SARS-CoV-2 infectie bij zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven. Hiervoor zijn de volgende zoektermen gebruikt: COVID-19, SARS-CoV-2, zwangerschap, verticale transmissie en placenta. Tevens wordt de vakliteratuur nauwgezet opgevolgd door medewerkers van de Teratologie Informatie Service, wat nog extra COVID-19 artikelen heeft opgeleverd.

## **Bespreking**

### **Hoe verloopt COVID-19 tijdens de zwangerschap?**

Door fysiologische veranderingen zijn zwangere vrouwen in het algemeen gevoelig(er) voor infecties en ontwikkelen ze ook sneller ernstige luchtweginfecties, zeker wanneer er sprake is van onderliggend lijden of zwangerschapscomplicaties.<sup>3</sup> Op basis van de tot nu toe beschikbare gegevens lijken de symptomen van zwangere vrouwen met COVID-19 en het beloop hiervan vergelijkbaar met die van niet-zwangeren. Wel is er een grote verscheidenheid aan symptomen en is een groot deel van de vrouwen asymptomatisch.<sup>4</sup> Zo hadden 29 van 33 zwangere vrouwen die in het ziekenhuis werden opgenomen voor de partus en positief testten op SARS-CoV-2, geen symptomen.<sup>5</sup> In een andere studie bleek 65% van de zwangeren die positief testten asymptomatisch.<sup>6</sup> Dit is uiteraard een risico voor de professionals die de zwangeren begeleiden. Het is nog niet duidelijk of dit percentage hoger is dan in de hele bevolking.

### **Wat is het risico van COVID-19 op miskramen en aangeboren afwijkingen?**

Op dit moment zijn er (nog) geen gegevens voorhanden om het eventuele risico op miskramen of congenitale afwijkingen als gevolg van maternale SARS-CoV-2 infectie in te schatten.<sup>7</sup> Hoge koorts in het algemeen, dus ook door COVID-19, zou het risico op aangeboren afwijkingen kunnen verhogen. Hierbij worden ondermeer aangeboren hartafwijkingen en neuraal buis defecten gezien. Als koortsremmer wordt tijdens de zwangerschap paracetamol in de laagst mogelijke effectieve dosis geadviseerd.<sup>8</sup>

### **Wat is het risico van maternale COVID-19 voor de foetus en pasgeborene?**

Momenteel zijn er in case reports of kleine case series minstens 250 zwangerschappen met een bevestigde SARS-CoV-2 infectie tijdens de zwangerschap of kort na de bevalling

beschreven.<sup>4,6,9-14</sup> Maternale SARS-CoV-2-infectie kan mogelijk tot complicaties leiden bij de foetus en pasgeborene. Over het algemeen hadden de pasgeborenen goede Apgar scores en geen neonatale problemen. Wel werd een deel van de kinderen prematuur geboren; als oorzaak werden onder andere foetale nood, ernstige COVID-19 en andere zwangerschapscomplicaties gerapporteerd. Ook werden er bij sommige pasgeborenen ademhalingsproblemen gezien, mogelijk veroorzaakt door de vroeggeboorte zelf.<sup>4,6,9,10,13,14</sup> Een klein aantal van de kinderen had milde neonatale problemen, waaronder milde longontsteking.<sup>6,15</sup> COVID-19 kon bij deze kinderen niet worden vastgesteld. Er waren twee doodgeboren kinderen bij moeders met een zeer ernstige COVID-19.<sup>16,17</sup> Op dit moment zijn er (nog) geen gegevens voorhanden over het eventuele risico op intra-uteriene groeivertraging als gevolg van maternale SARS-CoV-2 infectie.

### **Wat is de invloed van COVID-19 op de wijze van bevalling?**

In ruim 80% van de casus werd een keizersnede uitgevoerd.<sup>4,6,9-14,17</sup> Dit hoge percentage kon mede verklaard worden door zwangerschapscomplicaties zoals pre-eclampsie, foetale nood, keizersnede in de voorgeschiedenis, tweelingzwangerschap en onzekerheid over het mogelijke risico op perinatale overdracht van het virus tijdens een vaginale bevalling. Ook is het niet uitgesloten dat de maternale COVID-19 op zich heeft bijgedragen tot de beslissing tot het uitvoeren van een keizersnede, net als eventuele culturele redenen. In China, waar de meeste van deze gevallen uit afkomstig zijn, is het landelijke sectio percentage ruim 30% en daarmee tweemaal zo hoog als in ons land.

### **Wat is het risico op in utero transmissie van het SARS-CoV-2 virus?**

In meerdere studies is onderzocht of SARS-CoV-2 in de baarmoeder kan worden overgedragen op het ongeboren kind. In geen van de ruim 170 onderzochte kinderen en/of placenta's was het

virus aantoonbaar.<sup>4,9-12,14,18,19</sup> Daarentegen werd de mogelijkheid van in utero transmissie van het virus in vijf recente publicaties van case reports of case series mogelijk geacht.<sup>20,21,23-25</sup> Zo werd aanwezigheid van IgM voor SARS-CoV-2 kort na de geboorte vastgesteld bij 3 neonaten, waarvan de moeder besmet was met het virus. SARS-CoV-2 zelf was niet detecteerbaar bij de neonaten.<sup>20,21</sup> Dit zou op een in utero infectie met SARS-CoV-2 kunnen wijzen aangezien IgM niet transplacentair worden overgedragen.<sup>20,21</sup> Echter, IgM tests zijn over het algemeen minder betrouwbaar en gevoelig dan moleculaire diagnostische testen en worden daarom meestal niet gebruikt voor het vaststellen van een congenitale infectie.<sup>22</sup> Daarnaast werd in een case-series bij 3 van de 33 neonaten, die via keizersnede geboren werden uit moeders die besmet waren met SARS-CoV-2, ondanks het toepassen van strikte infectiecontrole en preventieve procedures tijdens de bevalling, neonatale infectie vastgesteld binnen twee dagen na de geboorte.<sup>23</sup> Verder bleek in een recent case-report het testresultaat van een nasofaryngeale swab positief te zijn, afgenomen 16u na de geboorte, bij een neonaat van wie de moeder besmet was met het virus. Neonatale IgM en IgG bleven tijdens de eerste vijf levensdagen negatief.<sup>24</sup> In een laatste case-report werd de aanwezigheid van SARS-CoV-2 vastgesteld in het vruchtwater en in de neus-keelholte bij de neonaat 24u na de bevalling. Daarentegen waren de neonatale nasofaryngeale swab direct na de geboorte en het navelstrengbloed negatief voor aanwezigheid van het virus.<sup>25</sup> In deze twee laatste case-reports maakten de zwangere vrouwen wel een ernstige SARS-CoV-2 infectie door en overleed één vrouw twee weken na de bevalling.<sup>24,25</sup>

Hoewel er geen hard bewijs is van in utero transmissie van het virus, is een (klein) risico (nog) niet uit te sluiten. Volgens recent onderzoek is in utero transmissie vanuit biologisch standpunt plausibel aangezien de SARS-Co-V-2 receptor in specifieke celtypes van de foetaal-maternale interface en in foetale organen aangetoond werd.<sup>26</sup>

## **Wat weten we over de passage van het virus in moedermelk?**

Passage via moedermelk wordt zeer onwaarschijnlijk geacht voor respiratoire virussen.<sup>2</sup> Wat SARS-CoV-2 betreft, werd er bij 24 besmette moeders postpartum moedermelk geanalyseerd op aanwezigheid van het virus, maar dit kon niet aangetoond worden.<sup>15,18,23</sup> In twee recente case-reports daarentegen werd het virus wel aangetoond in de moedermelk.<sup>27,28</sup> De neonat kan in ieder geval via aerosolen door moeder en/of vader of anderen worden besmet.

Voor een gedetailleerd overzicht en een beschrijving van de perinatale COVID-19 gevallen in Nederland verwijzen we naar de website van Perined (<https://www.perined.nl>). Meer informatie en resultaten van een vergelijkbare registratie in België is terug te vinden via <https://www.b-oss.be/covid-results>.

Op dit moment is er in Nederland nog geen geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van COVID-19. In een eerdere publicatie in dit tijdschrift werd dieper ingegaan op het gebruik van geneesmiddelen bij COVID-19.<sup>29</sup> Voor een up-to-date overzicht van de beschikbare veiligheidsgegevens tijdens zwangerschap en borstvoeding van middelen die bij COVID-19 worden ingezet, wordt verwezen naar de website van de Teratologie Informatie Service Lareb ([www.lareb.nl/tis-knowledge/](http://www.lareb.nl/tis-knowledge/)). Voor de perinatologische zorg wordt verwezen naar de website van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie ([www.nvog.nl/actueel/perinatologische-zorg-in-tijden-van-covid-19/](http://www.nvog.nl/actueel/perinatologische-zorg-in-tijden-van-covid-19/)).



## **Conclusie**

Momenteel zijn er slechts beperkte gegevens voorhanden over de risico's en de gevolgen van COVID-19 tijdens zwangerschap en borstvoeding. Hieruit blijkt dat zwangere vrouwen met COVID-19 symptomen vertonen die lijken op die van niet-zwangeren en dat het beloop en de ernst van de infectie vergelijkbaar is. Wel is er een grote verscheidenheid aan symptomen en is de grote meerderheid van de vrouwen asymptomatisch. Maternale COVID-19 zou tot complicaties kunnen leiden bij de foetus en pasgeborene, zoals vroeggeboorte (eventueel verklaard door een onderliggende maternale aandoening), foetale nood, ademhalingsklachten (eventueel verklaard door vroeggeboorte) of foetale groeivertraging. De meeste kinderen vertonen echter geen problemen bij de geboorte. Hoewel er geen hard bewijs is van in utero transmissie van het virus, is een (klein) risico (nog) niet uit te sluiten. De meeste studies tonen geen aanwezigheid van het virus aan in de moedermelk. Informatie over de aan- of afwezigheid van gevolgen van COVID-19 tijdens zwangerschap is nog beperkt. Het is daarom belangrijk dat zorgverleners en vrouwen bijdragen aan het verkrijgen van kennis hierover door deel te nemen aan één van de registers waar deze kennis verzameld wordt (bv pREGnant.nl). Op die manier kan het beloop van een eventuele infectie met COVID-19, het gebruik van medicatie en een eventuele invloed op moeder en kind op een systematische manier in kaart worden gebracht.

**Belangenconflict en financiële ondersteuning:** Geen gemeld.

## **Abstract**

### **COVID-19 during pregnancy and lactation: what do we already know?**

SARS-CoV-2 has rapidly spread worldwide since December 2019. Obviously, pregnant and lactating women will also be infected with SARS-CoV-2. However, pregnant women are a risk population for developing severe respiratory infections. Currently, the knowledge on potential risks and consequences of COVID-19 during pregnancy and lactation is limited. Available data show that pregnant women suffer from similar symptoms compared to non-pregnant patients, and that there is no evidence yet that COVID-19 has a more serious course during pregnancy. Although pregnant women might suffer from a wide variety of symptoms, most of them are asymptomatic. Furthermore, maternal SARS-CoV-2 infection might lead to adverse neonatal outcomes, such as prematurity or respiratory symptoms. There is currently no conclusive evidence of absence of intrauterine transmission of the virus; the virus has not been detected in breastmilk in most studies, although passage into breastmilk can not be completely excluded.

## Literatuurlijst

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Ceulemans M, Allegaert K, Van Calsteren K, Van Ranst M. COVID-19 tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode: wat weten we tot dusver? *Tijdschr Geneeskd*. 2020;76:358-63.
3. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12.
4. Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 7 april 2020 (Epub).
5. Sutton D, Fuchs K, D'Atlon M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 13 april 2020 (Epub).
6. Wu X, Sun R, Chen J, Xie Y, Zhang S, Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynaecol Obstet*. 8 april 2020 (Epub)
7. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 5 maart 2020 (Epub).
8. Van den Anker JN, Allegaert K. Acetaminophen use in pregnant women and their neonates: safe or unsafe till proven otherwise? *Neonatology*. 10 maart 2020 (Epub).
9. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 7 maart 2020 (Epub).
10. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. *Preprints*. 25 februari 2020 (Epub).
11. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 24 maart 2020 (Epub).
12. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol*. 9 april 2020 (Epub).
13. Khan S, Jun L, Nawsherwan, Siddique R, Li Y, Han G et al.. Association of covid-19 infection with pregnancy outcomes in healthcare workers and general women. *Clin Microbiol Infect*. 8 april 2020 (Epub).
14. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 30 maart 2020 (Epub).

15. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin Infect Dis*. 17 maart 2020 (Epub).
16. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 4 maart 2020 (Epub).
17. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M, Sadegh Novin M, Mobaien A et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: a case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis*. 11 april 2020 (Epub).
18. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395:809-15.
19. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*. 2020;9:51-60.
20. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 26 maart 2020 (Epub).
21. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 26 maart 2020 (Epub).
22. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 26 maart 2020 (Epub).
23. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*. 26 maart 2020 (Epub).
24. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol*. 18 april 2020 (Epub).
25. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi, S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn*. 17 april 2020 (Epub).
26. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020;15:e0230295.
27. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. 6 mei 2020 (Epub).
28. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 21 mei 2020 (Epub).
29. Lenkens M, de Wit H, Danser AH, Esselink AC, Horikx A, ten Oever J et al. Geneesmiddelen bij COVID-19. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:DU995.