

PARVOVIRUS B19 INFEKTION I GRAVIDITETEN

Revideret September 2008

ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

**Morten Lebech, Tom Weber, Karen Carlsen, Margrethe Møller, Birger Møller,
Birgitte Bruun Nielsen, Bent Faber Vestergaard**

Revision af guidelines ved

**Tom Weber, Margrethe Møller, Charlotte Wilken-Jensen, Birgitte Bruun Nielsen, Morten
Lebech**

DEFINITION / KLINISK PROBLEMSTILLING

“Erythema infectiosum” (Lussingesyge-Den femte børnesygdom) forårsaget af det humane parvovirus B19 som er meget almindelig, rammer alle ldersgrupper, men forekommer hyppigst i barne og skolealderen. Sammenhængen mellem parvovirus B19 infektion i graviditeten og hydrops foetalis og fosterdød har kun været kendt siden 1984. Trods det, at der er tale om en relativ “nyerkendt” infektion, er smitteveje, patogenese og det intrauterine sygdomsbillede velbeskrevet. Infektionen forekomme sporadisk men med epidemier ca. hver 3. år. Den er meget smitsom via respirationsvejssekret, og har en viræmisk smittegivende fase før der kommer klinisk erkendt sygdom. Den kan give et karakteristisk symptom billede eller være subklinisk. Risikoen for feto-maternel transmission er samlet omkring 25 %, men risiko for påvirkning af fosteret ses overvejende ved smitte før 20 uge. Nyere arbejder rapporterer en lav risiko (9%) for spontan abort/ fosterdød og (< 3%) for hydrops foetalis ved smitte på dette tidspunkt. Der er ingen risiko for medfødte misdannelser. Den manglende mulighed for at udpege smitekilder på forhånd samt det at infektionen hyppigst forekommer i småbarns- og skolealderen gør en potentiel smitte af den gravide til et område der skaber meget uro.

Der er behov for rekkommendationer for parvovirus B19 infektion i graviditeten vedrørende:

- 1) Forebyggelse af smitte incl. definition af risikogrupper,
- 2) Udredning af gravide udsat for smitte med parvovirus B19
- 3) Opfølgning af gravide med akut parvovirus B19 infektion,
- 4) Videre opfølgning og mulig behandling ved fetal parvovirus B19 infektion.

PROBLEMETS OMFANG / BAGGRUND

Prævalens / Incidens / Transmission

En dansk undersøgelse af 30.946 gravide fandt en IgG-prævalens på 65% foreneligt med immunitet, og en årlig serokonversionsrate i endemiske perioder på 1,5% (95% CI 0,2-1,9%) og under epidemiske perioder på 13,0% (95% CI 8,7-23,1%) (1).

I en prospektiv screenings undersøgelse af gravide under parvovirus B19 epidemien i Danmark i 1994 fandtes en tilsvarende IgG prævalens på 65%, og tegn på akut parvovirus B19 infektion hos 1,3% (46/3.628) af gravide, men alle med raske børn (2).

Under samme epidemi, og over en 8 mdrs. periode, fandtes i prøver indsendt til SSI til undersøgelse for parvovirus B19 pga. symptomer eller for immunstatus en IgM prævalens (foreneligt med en nylig-akut infektion) på 11 % for hele perioden, på 29% svt. epidemiens toppunkt, og på 1-3% ved periodens afslutning (3).

I Stockholm fandtes, fra 6-13 uge og til fødslen, i en endemisk periode i en prospektiv undersøgelse (457 gravide) en IgG prævalens på 81 %, en serokonversionsrate på 7% (6/88), og blot et sandsynligt tilfælde med parvovirus B19 betinget intrauterin død, svt. en incidens på ca. 0,2% for alle gravide. Alle 6 levendefødte børn var raske (4).

Fetal infektion ses hyppigst efter 3-6 ugers smitte, men er beskrevet i op til 2-3 mdr. efter maternel infektion.

Hvis en gravid kvinde smittes er den samlede risiko for transplacental overførsel til fostret omkring 25%, men stigende gennem graviditeten (5).

Risikoen for fosteraffektion og død, er aftagende gennem graviditeten, og ses langt overvejende ved infektion før 20. uge, men er beskrevet i sidste trimester.

Det er usikkert om risikoen for fosterdød og hydrops er øget for gravide der har en parvovirus B19 infektion uden kliniske symptomer (5).

Under parvovirus B19 epidemien i Danmark i 1991 fandtes 15,8% (9/57) konsekutive tilfælde med aborter, intrauterint døde og neonatalt døde, hvor parvovirus B19 var den eneste påviste ætiologi (6).

I et prospektivt kohorte-studie fra England-Wales af 427 smittede gravide, med "udkomme" relateret til gestationsalderen for maternel smitte opgøres den samlede risiko af hydrops foetalis til 1,6% (7/427) af smittede gravide, men alle debuterede mellem uge 11-18 (median 14 uge). Risikoen for hydrops ved smitte i (uge 9-20) var da 2,9% (95% CI 1,2-5,9). Intervallet mellem maternel infektion og diagnose af hydrops var 2-17 uger. Man fandt en øget risiko for spontan abort eller fosterdød på 9% (af 373 smittede gravide) relateret til infektion før 20 uge.

Risikoen for fosterdød efter 20 uge, var tilsvarende 1,9% (1/54) tilfælde, hvilket ikke fandtes signifikant smlg. med kontrolgruppe. Der fandtes ingen misdannelser eller neonatale skader relateret til Parvovirus B19 infektion hos 367 overlevende børn (95% CI 0%-0,86%), og ingen senfølger hos 129 børn fulgt til 7-10 års alderen (7).

I Danmark kan den samlede risiko for at få et barn med hydrops eller abort / fosterdød efter parvovirus B19 infektion i graviditeten, ved smitte før 20 uge skønnes til højst at være 3% (5/176). Med en serokonversionsrate på 1,5% vil ca. 176 gravide årligt smittes i Danmark før 20 graviditets uge hvor fosteraffektion primært er beskrevet. Ved en feto-maternel transmissionsrate på 15% og en risiko på 1,2-6% for hydrops og 9% for abort/død indenfor de første 20 uger, skulle der da årligt forekomme 0-2 tilfælde af hydrops og 3 tilfælde af spontan abort eller intrauterin død. Forekomsten under epidemisk periode af anslået varighed på 6 mdr. vil være 762 smittede gravide (13% serokonversionsrate), 114 smittede fostre, 4 med hydrops, og 10 aborterede eller/døde (givet 67.000 fødende; beregning M.Lebech).

Smitteveje / Smitterisiko

Parvovirus B19 er det erythrovirus, der forårsager sygdomme hos mennesker. De talrige parvovirus, der forekommer hos dyr, bla. hunde smitter ikke mennesket.

Virus overføres ved dråbekontakt ved tæt personkontakt, men parenteral smitte ved blodtransfusion er beskrevet.

Sygdommen er oprindeligt beskrevet som bifasisk med en initial viræmi, der efterfølges af 1. fase af sygdommen med kortvarige uspecifikke symptomer såsom feber, almen utilpashed, hovedpine, myalgier og pruritus. Derpå følger 2. fase med makulo-papuløst eksantem og evt. ledmanifestationer (artralgi og arthrit). Omkring 20-50 % af smittede, såvel børn som voksne, vil dog efter smitteperioden have et subklinisk forløb (7,8).

Viræmi udvikles ca. 7 dage efter eksposition, og varer 4 dage. Eksantem eller symptomer debuterer ca. 16 dage efter inokulationen (7).

I særlig risiko for at blive smittet er småbørnsforældre, dagplejemødre og personer der arbejder på skoler og institutioner (1,7,9,10).

I Danmark forekommer epidemier ca. hvert tredje år. Graden af seropositivitet hos gravide fandtes signifikant korreleret til det selv at have haft jævnaldrende søskende, antallet af egne børn, og erhversmæssig kontakt med børn, mest udtalt for børnehav ansatte (1).

Fosterskader

Parvovirus B19 bindes specifikt til P-antigen der findes i erythrocytter, endothelceller, placentalceller og foetale lever og hjerteceller. Inficerer dog specielt det hæmatopoietiske væv i knoglemarven og kan forårsage anæmi og evt. erythrocytær aplasi og thrombocytopeni. Pancytopeni er beskrevet (7).

Infektion kan medføre:

- 1) Fuld restitution både uden og efter erkendt tegn på sygdom.
- 2) Spontan abort, muligvis relateret til multiorgan skade.
- 3) Hydrops foetalis, der kan regrediere spontant, eller medføre fosterdød.
- 4) Fosterdød.

Parvovirus B19 vurderes at være årsag til 8-10% af tilfælde med intrauterin non-immun hydrops foetalis (7).

Hydrops forekommer langt overvejende ved maternel smitte før 20 uge, og da med en risiko på <1%-3% (5,7,11,12,13).

Risiko for fosterdød er i tidlige mindre studier beregnet til 30-38%, men i flere større prospektive studier observeret til 3,4-9% (5,7,10,12).

Fosterdød er beskrevet op til 12 uger efter maternel smitte (7,14).

Myocarditis kan være medvirkende årsag til intrauterin død (15).

Medfødte misdannelser hos børn født af mødre med parvovirus B19 infektion under graviditeten er beskrevet kasuistisk (16), men der er ikke holdepunkt for hverken teratogen effekt eller sequelae senere i livet efter infektion med human parvovirus B19 (5,7,12).

Fraværsmedling

Arbejdstilsynet regler for gravide med en erhvervmæssig eksposition for parvovirus B19.

Arbejdstilsynets vejledning om gravides og ammendes arbejdsmiljø omhandler i afsnit 1.2. smitsomme påvirkninger, og i afsnit 1.2.4. er omtalt B19-infektion. Arbejdstilsynet skriver: »/ forbindelse med udbrud af sygdommen, må den gravide ikke fortsætte med det pågældende arbejde, før der er sikkerhed for, at hun har haft sygdommen og er immun. Det kan konstateres i en blodprøve. Den gravide kan fortsætte sit arbejde uden risiko, hvis hun er

immun. I modsat fald må hun ikke arbejde med det pågældende arbejde, mens epidemien står på - det vil i praksis sige indtil seks uger efter, at det seneste tilfælde af sygdommen er konstateret på arbejdspladsen. Det gælder i hele graviditeten».

Man har tidligere anbefalet at seronegative gravide med børn i en institution, der har udbrud af erythema infectiosum holder børnene hjemme. Denne generelle anbefaling opretholdes ikke længere.

Diagnostik

Definitiv diagnose hviler på påvisning af specifikke IgM- og/eller IgG-antistoffer i serum. Resultatet angives som positiv eller negativ.

Aktuel eller nylig infektion.

IgM antistoffer (fra 3 dage efter udslæt, persisterer i 2-4 mdr.), eller IgG serokonvertering i efterfølgende serumprøve taget efter 2 uger.

Tidligere infektion ("livsvarigt immun")

Isoleret positiv IgG

Har ikke haft infektion

IgG og IgM seronegativ.

Seronegative der er smitteeksponerede bør retestes efter 2 uger.

PCR-teknik udført på serum (blodprøve i tørglas) er mulig ved mistanke om akut infektion hos gravide. Da parvovirus B19 udslættet ikke med sikkerhed kan skelnes fra udslæt forårsaget af andre virusinfektioner, (feks. røde hunde eller mæslinger), må man ved symptomer hos den gravide udelukke disse infektioner (serologisk krydsreaktion kan dog ses) (12).

Intrauterin infektion / Prænatal diagnostik

Ved maternel infektion følges graviditeten med regelmæssige ultralyd-scanninger med 1-2 ugers interval. Ultrasonisk ses: Hydrops, subcutant eller universelt ødem, ascites, pleura- og pericardie eksudat. Ødem af placenta, polyhydramnios.

Parvovirus B19-DNA kan ved PCR teknik påvises i fostervand og fetalt serum (under viræmi) eller kan udføres på knoglemarv og levervæv fra dødfødte.

Parvovirus B19 IgM i fetalt blod vil tidligst kunne påvises i 22 uge, men oftest senere eller slet ikke.

Der er i nogle studier rapporteret en sammenhæng med forhøjet maternel serum-alphafoetoprotein og senere udvikling af hydrops; men andre studier har rejst tvivl om anvendeligheden af analysen (18).

Behandling

Abortus provocatus er ikke indiceret.

Ved påvisning af betydende hydrops bør der foretages cordocentese på en specialafdeling. Man kan herved måle hæmoglobin- og trombocytniveauet og eventuelt korrigere dette ved intrauterine transfusioner. Det kan i den forbindelse være nødvendigt at foretage meget hyppige (daglige) målinger/transfusioner for at redde fosteret igennem den kritiske fase. Op mod 50% af hydropiske fostre går ad mortem uden behandling, men aktiv behandling inklusive transfusion har vist at kunne reducere dødeligheden til ca. 20% (21).

Der findes ikke medicinsk behandling
Vaccination er endnu ikke en mulighed.

FORSLAG TIL GUIDELINES

Forebyggelse af smitte, og opfølgning af gravide udsat for parvovirus B19 infektion.

1: Infektion / epidemi i institutioner omkring den gravide

Gravide med ukendt immunstatus bør testes hurtigst muligt ved udbrud på eget eller ægtefælles job eller i børns institution.

Gravide hvor der på arbejdspladsen (ofte børneinstitutioner og skoler) er udbrud af parvovirus B19 skal fraværsmeldes indtil svar på immunstatus foreligger. Er de seronegative fraværsmeldes de til udbruddet er overstået, i praksis til 6 uger efter sidste hududslæt er konstateret.

Der fraværsmeldes **ikke** i andre tilfælde, f.eks. hvis en gravid har et barn i en institution, hvor der er udbrud af sygdommen.

2. Tolkning af serologisk undersøgelse

Seropositive gravide er immune og kan umiddelbart genoptage arbejdet.

Seronegative gravide, udsat for smitterisiko, skal retestes efter 2 uger for endelig afklaring.

Seronegative gravide der er i forsat risiko for at blive smittet (udbrud i eget barns institution) undersøges med 2 ugers mellemrum så længe smitterisikoen er til stede.

Gravide med påvist akut infektion (undersøgt pga. symptomer eller pga. smitteeksponering) henvises til den lokale svangreafdeling med henblik på vurdering og ultralyd-scanning.

3. Håndtering af smittede gravide.

Hvis der påvises infektion hos den gravide, skal hun henvises akut til obstetisk specialafdeling med henblik på kontrol.

Ved akut infektion under graviditeten:

Ul-scanning med 1-2. ugers interval i 12 uger mhp. påvisning af hydrops foetalis. Fra uge 15 måles desuden PSV mhp påvisning af foetal anæmi.

Ved tegn på progression af intrauterin infektion med tiltagende hydrops:

Henvisning umiddelbart til RH mhp. stillingtagen til behov for ascites punktur og evt. intrauterin transfusion. Foretages cordocentese, bør der undersøges for karyotype, Hb, trombocytter og leukocytter, og sendes blod i tørglas til mikrobiologisk afd. eller SSI mhp. parvovirus B19 DNA, IgM & IgG bestemmelse hos fosteret.

VURDERINGER

Der foreligger nu større prospektive undersøgelser hvor transmissionsrate, risiko for fosterdød og hydrops er beskrevet. (Evidens II). Tiltag mhp. forebyggelse, men også påvisning af intrauterin infektion synes derfor velbegrunder (Evidens III).

1. Der er en klar sammenhæng med erhversmæssig eksposition og smitte.

Fraværsmedling synes derfor indiceret for gravide med arbejde i institutioner (Evidens II), og bør følges da det aktuelt anbefales af arbejdstilsynet.

Emnet er dog kontroversielt, og fraværsmedling praktiseres ikke i vores nabolande.

Ved udbrud i ægtefælles institution skal begge undersøges for antistoffer, og er begge seronegative og der fortsat er smitterisiko bør den gravide følges serologisk hver 2 uge. Smitterisiko i familier er angivet til 18-70% under epidemier (1) (Evidens II).

Sammenlignet med nulliparae, har gravide med et barn en 3-gange større risiko, stigende til risiko på mere end 7 gange (95%CI:3,80-14,94) for kvinder med 3 eller flere børn, for at få akut infektion (1). For kvinder med et barn, var barnets alder signifikant korreleret til moderens risiko, 4 gange højere ved barnealder 2-7 år, smlg. med alder <2 år. (1).

Man kunne diskutere om seronegative gravide med barn i institution med parvovirus B19 infektion "så vidt muligt" skulle holde barnet væk fra institutionen i nævnte periode? At man i arbejdstilsynets "nyeste" anbefalinger har frafaldet dette kan være begrundet i de vide konsekvenser det ville få samfundsmæssigt når børn skulle holdes hjemme i mange uger, samt det at den gravide, pga. forekomsten af den præ-viræmiske fase før eventuelle symptomer, allerede kan være smitteeksponeret. Serologisk undersøgelse af barnet for at afklare immunitet ville være hensigtsmæssigt, men foretages sjældent i praksis.

2. Affektion af fosteret sker indenfor uger efter maternel eksposition.

Et screeningsinterval på 2 uger af seronegative, hvor antistoffer vil blive påviselige, vil således påvise en akut infektion med kun lille forsinkelse.

Da parvovirus B19 infektion kan forekomme subklinisk er antistof undersøgelse eneste måde hvorpå smitte eller immunitet kan erkendes (20). Gravide der henvender sig ved "mistanke" om smitte skal tilbydes undersøgelse af immunstatus.

3. Hyppigheden af ultralydscannings-kontroller i graviditeten kan diskuteres.

I litteraturen beskrives kontrol med 1 til 2 ugers interval under screening for infektion, og i tilfælde af hydrops 2 x ugentligt. Hydrops udvikles over uger, og bør kunne fanges ved selv 2 ugers interval (Evidens III) – specielt da PSV målinger tidligere kan påvise foetal anæmi.

4. Rettidig transfusion kan være afgørende for et vellykket resultat; og ved progression af hydrops, bør man henvise til RH. Man vil her kunne udtage de nødvendige blodprøver og ved anæmi umiddelbart kunne foretage transfusionsbehandling. Aktiv holdning med transfusion ved hydrops i forhold til en afvendende holdning kan nedbringe mortaliteten fra ca 50 % til ca 20 % (Evidens II).

INFORMATION TIL PATIENTEN

LUSSINGESYGE- PARVOVIRUS B19 INFEKTION I GRAVIDITETEN

Information til gravide der kan være udsat for smitte.

Hvad er Lussingesyge, også kaldet Parvovirus B19 infektion eller den 5-børnesygdom ?

Infektionen forårsages af et virus der spredes ved tæt kontakt mellem mennesker, fortrinsvis med luftvejssekret (spyt og host). Inkubationstiden (tiden fra smitte til sygdommen opstår) er ca. 10 dage. Smittede personer kan smitte andre i ca. 1 uge, og det sker inden de eventuelt selv får hududslæt, men herefter er de smittefrie. Cirka halvdelen af de smittede vil dog aldrig få synlige symptomer. Sygdomsforløbet hos børn vil typisk være let feber samt et rødt kløende udslæt på begge kinder (heraf navnet "lussionsyge"), der kan sprede sig til arme, ben, og kroppen. Man kan få infektionen hele året, men risikoen er specielt stor under en epidemi hvor mange er smittede. Smittes fosteret i livmoderen kan virus forårsage blodmangel, der kan medføre spontan abort eller fosterdød.

Hvem bør undersøges nærmere med en blodprøveundersøgelse.

Gravide der har været i direkte kontakt med personer udsat for, eller med "lussionsyge", og gravide der selv har tegn på parvovirus sygdom (feber, udslæt eller ledsmerter) bør få foretaget en blodprøveundersøgelse hos deres læge.

Ved blodprøven kan det afklares om personen:

- 1) Tidligere har haft sygdommen, og således fremover er beskyttet (er immun)
- 2) Ikke tidligere har haft sygdommen, og dermed er modtagelig for smitte; det kan da være nødvendigt at gentage prøven efter 2-3 uger.
- 3) Har en akut infektion, der kræver nærmere undersøgelse.

Der kan være en øget risiko for at blive smittet med Parvovirus B19 hvis man arbejder på børneinstitutioner, er dagplejemor, eller selv er småbørnsforælder.

Hvis du *arbejder med børn* (børneinstitution, skole, dagpleje) og der er påvist *lussionsyge* på dit job bør du fraværsmeldes, og ved din egen læge have undersøgt en blodprøve for antistoffer. Viser blodprøven at du aldrig har haft sygdommen, er du i fortsat risiko for at blive smittet og bør fortsat være fraværsmeldt indtil udbruddet i institutionen er overstået. Det vil ofte være indtil 6 uger efter seneste tilfælde af sygdommen er konstateret på arbejdspladsen.

Hvis, der er påvist "*lussionsyge*" på din *ægtefælles job, eller i dit barns institution*, skal du have undersøgt en blodprøve for antistoffer. Viser blodprøven at du aldrig har haft sygdommen, bør du evt. have undersøgt en blodprøve hver 2 uge, indtil udbruddet i institutionen er overstået. Der er ikke grund til at du bliver fraværsmeldt eller til at holde dine børn hjemme.

Hvis du allerede ved at du tidligere har haft parvovirus B19 infektion, eller kan det ses i blodprøven, er videre kontrol eller fraværsmelding ikke nødvendig.

Hvad skal der ske hvis den gravide får "lussionsyge"

Gravide der får påvist akut smitte med parvovirus B19, vil blive henvist til fødestedet. Man vil her følge graviditeten med ultralydsundersøgelser, der kan afsløre eventuel smitte af fosteret.

Risiko for fosterinfektion er lille !

Smittes fosteret i livmoderen er der en lille risiko for at virus kan forårsage blodmangel. Blodmanglen kan svinde af sig selv, eller efter behandling, men kan også medføre spontan abort eller fosterdød. Der er ikke påvist risiko for medfødte skader hos de fostre der har haft parvovirus B19 infektion.

DOKUMENTATION

1. Valeur Jensen AK; Pedersen CB; Westergaard T; Jensen IP; Lebech M; Andersen PK; Aaby P; Pedersen BN; Melbye M. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA*, 1999; 281:1099-105
2. Carlsen KM, Christensen LS, Beck BL, Bagger PV, Hornslet AK. Studies of parvovirus B19 infections during 2 outbreaks in denark. Poster. VIIth International parvovirus workshop & 1st. Euroconference on health benefits and risks from parvovirus infection. Heidelberg, Germany. September 3-7, 1997.
3. Jensen IP, Schou O, Vestergaard BF. The 1994 human parvovirus B19 epidemic in Denmark: diagnostic and epidemiologic experience. *APMIS* 1998;106:843-8.
4. Skjoldebrand-Sparre L, Fridell E, Nyman M, Wahren B. A prospective study of antibodies against parvovirus B19 in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:336-9.
5. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:174-8.
6. Carlsen KM, Christensen LS, Beck BL, Bagger PV, Hornslet AK. Human parovovirus B19 DNA investigations in 57 consecutive cases of singleton pregnancies resulting in aborted fetuses, stillborns and neonatal deaths. Examination of autopsy material by PCR, dot blot and in situ hybridization. Poster. 13th Nordic virus symposium. Copenhagen, Denmark may 26-28, 1993.
7. Levy R, Weismann A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet and gynecol surv* 1997;52:254-9
8. Statens Serum Institut: EPI-NYT 1998; uge 6.
9. Anderson LJ, Gillespie SM, Torok TJ, et al. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19. *Behring Inst Mitt* 1990;85:60-3.
10. Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990;263:2061-5.
11. Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risk and symptoms. *Obstet Gynecol* 1998;91:413-20.
12. Public health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *BMJ* 1990;300:1166-70

13. Rodis JF, Quinn DL, Gary W, et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: A prospective study. *Am J Obstet Gyn* 1990;163:1168-71.
14. Bond PR, Caul EO, Usher J, Cohen BJ. Intrauterine infection with human parvovirus. *Lancet* 1986; 8478:448-9
15. Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, Fleming KA. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:566-574.
16. Weiland HT, Vermey-Keers C, Salimans MM, Fleuren GJ, Verwey RA, Anderson MJ. Parvovirus B19 associated with fetal abnormality. *Lancet* 1987;8534:682-3.
17. Arbejdstilsynet. Graviditet og arbejdsmiljø. AT-anvisning NR. 4.0.0.2 marts 1998.
18. Komischke K, Searle K, Enders G. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnant women with acute parvovirus B19 infection with and without fetal complications. *Prenat Diagn* 1997;11:1039-46.
19. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995;346:1335-7.
20. Sillis M, White PMB, Cohen BJ. Contact with rashes during pregnancy. *Lancet* 1994;343:1439.
21. Schild RL, Bald R, Plath H, Eis-Hubinger AM, Enders G, Hansmann M. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 161–6.