

Svær sygdom og alvorlige graviditetsudfald blandt gravide smittet med SARS-CoV-2

Rapport for perioden juni 2021 – medio januar 2022

Den Danske Database for COVID-19 i Graviditet (DCOD)

Introduktion

Den Danske Database for COVID-19 i Graviditet (DCOD) indeholder oplysninger om gravide med verificeret SARS-CoV-2 infektion indberettet af de 21 danske fødeafdelinger.

I perioden 1. marts 2020 til 31. maj 2021 blev der til DCOD indberettet oplysninger på alle gravide med verificeret SARS-CoV-2 infektion. Den prospektive indberetning blev valideret op imod et retrospektivt dataudtræk fra SSI, som identificerede positive podninger i den danske mikrobiologidatabase (MiBa) kombineret med en graviditetsrelateret diagnose, således at alle tilfælde blev registreret i DCOD.

Fra juni 2021 og fremadrettet indberettes kun "svære" COVID-19 tilfælde i graviditeten defineret som gravide med en **positiv SARS-CoV-2 test indenfor 28 dage af én eller flere** af følgende komplikationer:

- **Intrauterin fosterdød** efter GA 22+0 (**IUFD**)
- **Præterm fødsel < GA 37+0**
- Indlæggelse på **ITA** pga. COVID-19
- Indlæggelse med **iltkrav** pga. COVID-19.

Fra december 2021 blev inklusionskriterierne yderligere udvidet på baggrund af nationale erfaringer med tilføjelse af IUGR ved fødslen samt IUFD uanset smittetidspunkt i graviditeten og omfatter derefter:

1. Gravide med **positiv SARS-CoV-2 test i graviditeten** (fra GA 2+0) **OG én eller flere** af følgende komplikationer:
 - **Intrauterin fosterdød (IUFD)** efter GA 22+0
 - **Fødsel af barn, som var Small for Gestational Age (SGA) < -22% ved fødslen**
2. Gravide med **positiv SARS-CoV-2 test indenfor 28 dage af én eller flere** af følgende komplikationer:
 - **Præterm fødsel < GA 37+0**
 - Indlæggelse på **ITA** pga. COVID-19
 - Indlæggelse med **iltkrav** pga. COVID-19.

Fra juni 2021 og fremefter har DCOD således ikke data på den samlede population af SARS-CoV-2 positive gravide.

I denne rapport præsenteres svære COVID-19 tilfælde i graviditeten som defineret ovenfor, med positiv SARS-CoV-2 test i perioden 1. juni – 23. januar 2022, indberettet til DCOD senest d. 3. februar 2022.

Studiet er godkendt af Styrelsen for Patientsikkerhed i henhold til Sundhedsloven § 46, stk. 2 under sagsnr. 31-1521-252 og Datatilsynet i Region Sjælland med godkendelsesnummer REG-022-2020.

Udarbejdet af:

Anna Aabakke, MD, Phd, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital - Hillerød

Data er indtastet i EasyTrial og analyseret i SPSS.

På grund af diskretionskravet for personstatistik er antal < 3 ej angivet.

Resultater

Der var den 3. februar 2022 indberettet 82 tilfælde med SARS-CoV-2 i graviditeten til DCOD, som opfyldte ovenstående kriterier ("svære tilfælde") med positiv test i perioden 1. juni 2021 – 23. januar 2022.

Tabel 1: Fordeling af cases iht. Region

De 82 cases i perioden fordeler sig i følgende regioner:

	Antal svære tilfælde indberettet iht. DCODs kriterier Juni 21 – jan. 22 N=82
Region Hovedstaden	39 (47.6)
Region Sjælland	14 (17.1)
Region Syd	11 (13.4)
Region Midt	14 (17.1)
Region Nord	4 (4.9)

Tabel 2: Fordeling af cases iht. udfald

Fordeling af svære tilfælde blandt gravide smittet med SARS-CoV-2 i graviditeten i form af enten iltkrav hos og/eller ITA-indlæggelse af mor, eller præterm forløsning indenfor 28 dage efter positiv test, eller IUFD eller SGA < 22% ved fødslen uanset smittetidspunkt i graviditeten:

	1. juni 21 – 23. januar 22 N = 82
Præterm fødsel af levende barn indenfor 28 dage efter positiv test.	37
Perinatalt dødsfald inkl. IUFD og perinatal død.	16
SGA < 22% ved fødslen.	13
Iltbehandling af mor (inkluderer cases på ITA) indenfor 28 dage efter positiv test.	37
Indlæggelse af mor på ITA indenfor 28 dage efter positiv test.	15
Maternel død i graviditeten indtil 6 uger post partum.	< 3

Udarbejdet af:

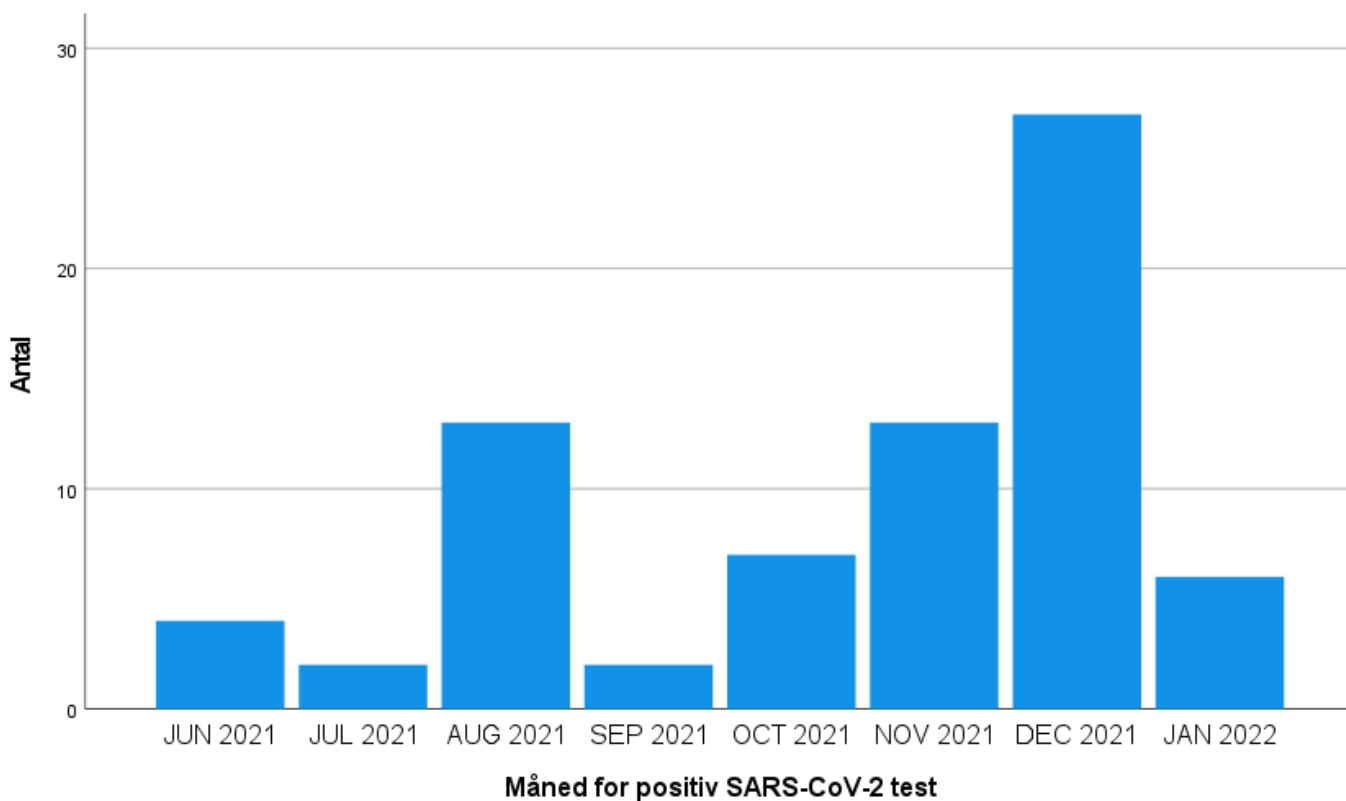
Anna Aabakke, MD, Phd, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital - Hillerød

Figur 1: Fordeling af cases over tid

Antal svære tilfælde per måned. Svære tilfælde udgør gravide smittet med SARS-CoV-2 i graviditeten med enten iltkrav hos og/eller ITA-indlæggelse af mor, eller præterm forløsning indenfor 28 dage efter positiv test, eller IUFD ved fødslen uanset smittetidspunkt i graviditeten.

SGA ved fødslen er ej medtaget i nedenstående opgørelse, da vi forventer en vis underrapportering af dette udfald, samt at dette udfald først er tilføjet til inklusionskriterierne senere (jf. introduktionen).

NB. Man må forvente at rapporteringen for januar måned ikke er komplet. Det lavere antal af cases må således tolkes med forsigtighed.



Tabel 3: Karakteristika iht. typen af udfald

Svære udfald*	Præterm fødsel af levende barn indenfor 28 dage efter pos. test N = 31	Perinatalt dødsfald N = 16	SGA < 22% ved fødslen N = 13	Ittbehandling af mor indenfor 28 dage efter pos. Test N = 37	Indlæggelse af mor på ITA indenfor 28 dage efter pos. test N = 15
Risikofaktor					
Dage fra første positive test til indlæggelse, (min - max)	NR	NR	NR	6 (-1 – 14)	4 (-1 – 9)
Dage fra første positive test til forløsning, median (min - max)	8 (0 – 26)	11 (6 – 33)	26 (4 – 161)	NR	NR
Vaccineret min. 1 gang før pos. test	8 (25.8)	4 (25.0)	5 (38.5)	< 3	0 (0.0)
Vaccineret med min. 2 doser før pos. test	4 (12.9)	< 3	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
GA ved infektion, median (IQR)	32+2 (29+1 – 33+6)	27+5 (24+5 – 31+6)	24+4 (22+3 – 33+2)	30+1 (26+1 – 35+0)	30+6 (26+3 – 35+2)

* Der er overlap mellem nogle af grupperne, da hver kvinde kan have flere svære udfald.

Tabel 4: Fordeling af cases i estimerede variant-perioder.

Delta-varianten var i Danmark dominerende i perioden 15. juli – 15. december 2021, mens Omicron var dominerende fra 28. december 2021 og fremefter. Den mellemliggende periode var en overgangsperiode med begge varianter. Wuhan varianten var dominerende 1. februar – 31. december 2020 (Statens Serum Institut og Danish Covid-19 Genome Consortium available at <https://www.covid19genomics.dk/statistics>).

I tabel 4 angives på baggrund af disse oplysninger data for perioden 12. juli – 19. december 2021 (uge 28-50 – kun data for fulde uger er tilgængelig for total antal smittede, hvorfor datoerne er rykket), hvor delta-varianten antages at have været dominerende. Der sammenlignes med data for perioden 1. marts – 31. december 2020, hvor Wuhan-typen antages at have været dominerende i Danmark. Det samlede antal smittede gravide i 2021 perioden stammer fra et udtræk fra Sundhedsdatastyrelsen til DSOG's COVID guidelinegruppe omkring vaccinedækning for gravide i 2021, hvor total antal smittede angives per uge (Leverance28JAN2022). Det har desværre ikke været muligt at skelne mellem GA ved smitte, hvorfor totalt antal smittede gravide er angivet for alle perioder. Således er incidenserne af de enkelte udfald undervurderet, da graviditeter afsluttet før GA 22 ikke er ekskluderet i total antal graviditeter. Men forekomsten kan sammenlignes mellem de enkelte perioder. Det total antal smittede gravide i januar var ikke kendt, da denne rapport blev udfærdiget. Samlede antal smittede i 2020-perioden stammer fra DCOD.

Under Wuhan perioden har man i Danmark i perioden marts – oktober 2020 ikke fundet en øget risiko for præterm forløsning blandt SARS-CoV-2 smittede gravide sammenlignet med ikke-smittede gravide (1). Forekomsten af indlæggelse på ITA og IUFD var så sjælden, at det ikke kunne opgøres på daværende tidspunkt.

SGA er ej medtaget i nedenstående tabel, da vi forventer en vis underrapportering af dette udfald, samt at dette udfald først er tilføjet til inklusionskriterierne senere (jf. introduktionen).

	1. marts – 31. december 2020 "Wuhan" perioden		12. juli – 19. december 2021 Uge 28-50 "Delta" perioden		28. december 2021 - "Omicron" periode	
Total antal SARS-CoV-2 smittede gravide i perioden	Uvaccineret N = 1450	Vaccineret N = 0	Uvaccineret N = 4012	Vaccineret* N = 1681	Uvaccineret N = NA	Vaccineret N = NA
Præterm fødsel af levende barn indenfor 28 dage efter pos. Test, N (%)	13 (0.90)	NR	19 (0.47)	< 3	5	< 3
Perinatalt dødsfald ved positiv test i graviditeten, N (%)	5 (0.34)	NR	12 (0.30)	0	0	< 3
Iltbehandling af mor indenfor 28 dage efter pos. Test, N (%)	11 (0.76)	NR	31 (0.77)	0	3	0
Indlæggelse af mor på ITA indenfor 28 dage efter pos. Test, N (%)	3 (0.21)	NR	14 (0.35)	0	0	0

NA: Not available, NR: Not relevant

* Vaccineret defineres i totalpopulationen som min. 14. dage efter andet stik. I DCOD er vaccineret defineret som min. 2 stik.

Konklusion:

I perioden juni 2021 – januar 2022 er der indberettet i alt 82 tilfælde blandt SARS-CoV-2 smittede gravide med behov for iltbehandling, indlæggelse på ITA, eller præterm forløsning indenfor 28 dage efter positiv test, eller hvor graviditeten endte med perinatal død eller at barnet var SGA < -22% ved fødslen.

Ingen af de gravide kvinder indlagt til iltbehandling eller på ITA var fuldt vaccineret. Dette er i tråd med både danske og internationale data, der alle viser, at vaccination af gravide beskytter mod svær sygdom.

Blandt de svære obstetriske udfald i form af præterm forløsning, perinatal død og svær væksthæmning er få kvinder vaccineret (min. 2 vacciner) før positiv test. Hvorvidt vaccine beskytter mod påvirkning af placenta og foster bør undersøges i fremtidige undersøgelser.

Udarbejdet af:

Anna Aabakke, MD, Phd, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital - Hillerød

I perioden, hvor Delta-varianten har været dominerende, ses en øget forekomst både absolut og relativt af indlæggelser af mor på ITA, hvilket må tolkes som en øget forekomst af svær COVID-19 sygdom. Dette er i overensstemmelse med internationale rapporter om konsekvensen af Delta-varianten (2). Der har været mistanke til en øget forekomst af også IUFD og præterm forløsning under Delta-varianten. Grundet større smittetal har der været et øget antal tilfælde, men den relative forekomst af disse udfald synes ikke øget i denne rapport (tabel 4). Men grundet de forbehold der er til rapportens analyser (jf. noter til tabel 4), opfordrer vi til yderligere studier af de enkelte varianters betydning for dårlige obstetriske udfald.

SARS-CoV-2 varianten Omicron dominerede fra ultimo december. I Omicron-perioden ses ingen tilfælde med iltbehandling hos mor eller indlæggelse på ITA, hvilket synes i tråd med de generelle udmeldinger om, at Omicron giver mildere sygdom. Der er dog indberettet cases med positiv test i Omicron-perioden og præterm forløsning indenfor 28 dage af positiv test og/eller perinatal død uanset vaccinstatus. Total antal smittede gravide med og uden vaccine er dog ikke kendt, ligesom den egentlige SARS-CoV-2-variant ikke indberettes til DCOD. Vi kan således ikke på nuværende tidspunkt på baggrund af data i DCOD vurdere, om Omicron påvirker kvinden, placenta og foster anderledes end de tidligere varianter. Det er heller ikke muligt, at vurdere effekten af vaccine ved Omicron-infektion. Desuden bør der tages forbehold for, at indberetningen for januar 2022 på udtræksdatoen ikke var komplet, og der må forventes at have været cases i Danmark smittet i januar 2022, som ej indgår i denne rapport.

DCOD vil fortsat monitorere antallet af svære udfald blandt SARS-CoV-2 smittede gravide. Og de ansvarlige for databasen indgår i flere samarbejder med det formål, at undersøge ovenstående problemstillinger nærmere.

Referencer:

1. Aabakke AJM, Krebs L, Petersen TG, Kjeldsen FS, Corn G, Wøjdemann K, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark-characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Aug 31;
2. Engjom H, van den Akker T, Aabakke A, Ayras O, Bloemenkamp K, Donati S, et al. Severe COVID-19 in pregnancy is almost exclusively limited to unvaccinated women - time for policies to change. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Feb;13:100313.

Taksigelser:

Tak til EasyTrial, som stiller programmet til rådighed uden omkostning til COVID-19 relateret forskning.

Tak til afdelingsledelserne på de gynækologisk-obstetriske afdelinger i Danmark, for deres tilladelse til deltagelse i studiet med indrapportering af cases fra egen afdeling.

Tak til alle indrapporteringsansvarlige (i alfabetisk rækkefølge):

Charlotte Sander Andersen, Lise Lotte Torvin Andersen, Charlotte Brix Andersson, Lars Burmester, Christine Tranberg Bæk, Gitte Hedermann Christensen, Richard Farlie, Arende Gulbech, Lea Hansen, Birgitte Henriksen, Lone Hvidman, Mette Holm Ibsen, Josephine Naimi Johansson, Fjola Jonsdottir, Lisbeth Jønsson, Kamilla Kannegård Karlsen, Mohammed Khalil, Birgitte Lindved, Julie Milbak, Ditte Møller, Monica Lund Pedersen, Sidsel Linneberg Rathcke, Elisabeth Rønneberg, Anne Nødgaard Sørensen, Dorthe Thisted, Annette Thorsen-Meyer, Karen Wøjdeman, Marianne Vestgaard.

Udarbejdet af:

Anna Aabakke, MD, Phd, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital - Hillerød

Projektansvarlige

Anna Aabakke
Afdelingslæge, PhD

Gynækologisk-obstetrisk afdeling
Nordsjællands Hospital – Hillerød

Gynækologisk-Obstetrisk afdeling
Holbæk Sygehus

Tlf.: 26279426

E-mail: anae@regionsjaelland.dk

Lone Krebs
Professor, DMSc

Gynækologisk-obstetrisk afdeling
Amager Hvidovre hospital

Tlf.: Arb: 38620705

Tlf.: Privat: 30223431

E-mail: lone.krebs@regionh.dk