**Bilag M**

Fosterovervågning ved smitte med SARS-CoV-2 – normalt liv/mindre liv

Baggrund

Den Danske COVID-19 i graviditet-database (DCOD)1 og den danske COVID-19 guidelinegruppe2 har under pandemien løbende opgjort og rapporteret data fra de danske fødeafdelinger vedrørende gravide smittet med SARS-CoV-2. Samstemmende med mange klinikeres oplevelse af stigende antal gravide med svær Covid-19 i efteråret 2021, viser nyligt offentliggjorte tal fra DCOD, at der var 31 alvorlige kliniske forløb. Blandt disse var der 11 perinatale dødsfald (intrauterine eller neonatale dødsfald) i perioden juni-november 2021, sammenlignet med 8 alvorlige kliniske forløb herunder 3 intrauterine fosterdødsfald (IUFD) i hele perioden marts 2020 til marts 2021, som følge af COVID-19 hos gravide.3

Dette kunne tyde på at gravide smittet med Delta-varianten har et alvorligere forløb, end hvad der er observeret ved infektion med de tidligere varianter. Der er fortsat utilstrækkelig viden om betydningen af forskellige varianter i den danske population.

Disse observationer støttes af en nylig CDC MMWR-rapport offentliggjort 19. november 2021. Den inkluderer data fra 1.249.634 amerikanske gravide, der fødte i perioden marts 2020 til september 20214. I alt 21.653 (1,73%) af disse var dokumenteret smittede med SARS-CoV-2. I samme periode var der 8.154 IUFD, svarende til blandt ikke-smittede gravide **0,64%** og blandt smittede **1,26%**.

Ved at opdele disse smittede gravide i 2 tidsperioder i forhold til virus-variant:

* A: Inden Delta-varianten var af betydning: marts 2020 - juni 2021, hvor 6.983 gravide oplevede IUFD, svt. **0,98% af alle gravide**
* B: Hvor Delta-varianten udgjorde en betydende andel af de smittede: juli - sept. 2021, hvor 1.171 gravide oplevede IUFD, svt. **2,70% af alle gravide.**

Ses at den justerede relative risiko (aRR) for IUFD i periode A hos smittede sammenlignet med ikke-smittede var 1,47 (95% CI 1,27-1,71), mod i B 4,04 (95% CI 3,28-4,97). Dette tydende på, at risikoen for IUFD er øget markant siden sommeren 2021, i samme periode hvor Delta-varianten har været fremtrædende.

I ovenstående rapport var flg. risikofaktorer associerede med øget risiko for IUFD: hypertension, tvillingegraviditet, ARDS, indlæggelse på ICU og respiratorbehandling. En begrænsning er, at rapporten er udarbejdet på baggrund af administrative data fra 736 hospitaler, og er dermed ikke validerede registerdata.

En del studier har dokumenteret at vertikal smitte er sjælden og formentligt ikke er årsag til en øget risiko for IUFD5, 6. Dog har både danske og udenlandske kasuistikker og mindre serier vist, at nogle gravide der er smittet med SARS-CoV-2 udvikler placentitis. Denne tilstand er karakteriseret ved svær inflammation og nekrose af throfoblasten, og associeret med svær placentadysfunktion der kan true barnet7-10. Immunhistologiske undersøgelser tyder på, at en medvirkende faktor til dette billede er en cytokin”storm”, i lighed med det billede der er observeret hos Covid-19 patienter med svær lungeaffektion11-13.

Endeligt har en større metaanalyse af studier over placentahistologiske fund ved SARS-CoV-2 infektion vist, at der i en betydelig del af disse placentae findes forandringer, der er associeret til klinisk betydende placenta dysfunktion, og dermed potentiel risiko for barnet14.

Ovenstående er baggrunden for, at DFMS er blevet bedt om at udfærdige et kontrol- og opfølgningsprogram for de SARS-CoV-2 positive gravide.

Der foreligger meget lidt evidens vedrørende monitorering af fostrets velbefindende i forbindelse med SARS-CoV-2/Covid-19.

Der er (også i DK) flere beretninger, hvor man har påvist føtal redistribution (”brain-sparing”) hos fostre, hvor der efterfølgende er fundet SARS-CoV-2 induceret placentitis, men der er ikke publiceret sådanne cases.

Et enkelt retrospektivt studie (case-control med 106 SARS-CoV-2 positive og 103 ikke inficerede gravide) i perioden maj-august 2020 undersøgte forekomst af abnorme UL-doppler fund (i umbilikalarterien (UA), arteria cerebri media (MCA), peak systolic velocity (PSV) og den cerebro-placentære ratio (CPR)), og fandt ingen statistisk forskel på doppler målinger i de 2 grupper15. Undersøgelsen er dog foretaget i perioden før Delta-varianten blev dominerende, og udkommet i begge grupper var normalt.

Der foreligger flere kasuistikker, hvor gravide er forløst pga. af ikke nærmere specificeret ”non-reassuring” CTG-forandringer, hvor efterfølgende histologiske undersøgelser af placenta har vist svær SARS-CoV-2 associeret placentitis7, 9. Enkelte mindre studier har undersøgt association mellem CTG-forandringer og SARS-CoV-2 smitte/graden af Covid-19. Disse viser, at en række uspecifikke CTG-forandringer kan ses hos gravide smittet med SARS-CoV-2:

I et prospektivt studie med 224 gravide der alle var smittede med SARS-CoV-2 (før Delta-varianten) inddelte man Covid-19 sygdommen i 3 sværhedsgrader, og undersøgte korrelationen med observerede CTG-forandringer. Graden af Covid-19 var korreleret med øget basislinje, men der var ellers ingen korrelation mellem sværhedsgrad af Covid-19 sygdom og observerede CTG-forandringer11.

I et retrospektivt studie sammenholdt man typen af CTG-abnormiteter hos 12 gravide smittet med SARS-CoV-2 (før Delta-varianten) og sammenholdt disse med udkomme. Der sås en række kendte CTG-abnormiteter: Forhøjet basislinje, fravær af accelerationer, nedsat variabilitet, komplicerede decelerationer og Zig-Zag mønster – men udkommet var favorabelt i alle tilfælde, og der var dermed ingen korrelation mellem SARS-CoV-2-smitte og graden/typen af CTG-forandringer16.

Med ovenstående in mente – er det dog vigtigt at understrege, at fravær af solid evidens ikke er det samme som, at der er evidens for, at monitorering med UL eller CTG *ikke* kan påvise forandringer af betydning for fosterets velbefindende.

I manglen på evidens må vi derfor trække på viden og erfaringer fra anvendelse af UL-doppler og CTG fra monitorering af andre højrisikograviditeter

Nedenstående symptomer er kendte *alarmsymptomer*, hvor der *kan være* øget risiko for intrauterin asfyksi, og eventuel senere fosterdød på grund af hurtigt udviklende placentadysfunktion:

* Oplevelsen af ”mindre liv” = nedsatte fosterbevægelser
* Ophørte fosterbevægelser ved UL-skanning
* Oligohydramnios
* Abnorme flow, primært ”brainsparing” = føtal redistribution
* Afvigende/patologisk CTG

Generelt anbefales, at UL: udføres af erfaren sonograf eller læge, som har kompetencer til at skanne og måle fostervandsmængde, vægt, UA-flow, MCA-flow inkl. PSV. I tilfælde af at afdelingerne ikke har denne kapacitet/kompetence, må der laves individuel aftale således at opgaven kan udføres.

Generelt er komorbiditet (ex hypertension, diabetes, bindevævssygdom) altid en skærpende omstændighed. Under indlæggelse kan CTG hos Covid-19 syge gravide med fordel foretages som telemedicinsk selvmonitorering, ofte kan pårørende oplæres i at påsætte udstyret. Ligeledes hvis implementeret i afdelingen kan man formentligt med fordel anvende telemedicinsk hjemmemonitorering af SARS-CoV-2 smittede gravide.

Et nyt dansk studie med resultater fra hjemmemonitorering af 400 højrisikogravide har vist, at dette er en sikker monitoreringsmåde, men understreger at korrekt implementering af denne monitoreringsform er vigtig17.

Et mindre amerikansk studie med spørgeskemaer til gravide og sundhedsprofessionelle har desuden evalueret tilfredshed med- og effekter af telemedicinske konsultationer af højrisikogravide. Studiet viste høj patienttilfredshed og lavere hyppighed af ”no show” i forbindelse med telemedicinske konsultationer18.

Siden marts 2022 har DFMS anbefalet at covid-smittede gravide følger generelle retningslinjer. Dog henledes opmærksomheden på:

* at placenta sendes til undersøgelse, hvis den gravide har været COVID positiv indenfor den sidste måned eller der er/har været tegn på placentainsufficiens.
* at, gravide som er indlagt på grund af covid-symptomer tilbydes UL med forstertilvækst og flow efter en individuel plan.
* skærpet opmærksomhed på covid-smittede gravide som henvender sig med mindre liv.

**Referencer**

1. Aabakke AJM, Krebs L, Petersen TG, Kjeldsen FS, Corn G, Wojdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Ronneberg E, Andersen CS, Sundtoft I, Clausen T, Milbak J, Burmester L, Lindved B, Thorsen-Meyer A, Khalil MR, Henriksen B, Jonsson L, Andersen LLT, Karlsen KK, Pedersen ML, Klemmensen A, Vestgaard M, Thisted D, Tatla MK, Andersen LS, Brulle AL, Gulbech A, Andersson CB, Farlie R, Hansen L, Hvidman L, Sorensen AN, Rathcke SL, Rubin KH, Petersen LK, Jorgensen JS, Stokholm L, Bliddal M. SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark-characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population-based cohort study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2021; **100**: 2097-2110.

2. Westergaard HB, Schroll A-M, Helmig R, Krebs L, Aabakke A, Backhausen MG, Høgh S. Klinisk vejledning om håndtering af COVID-19-smittede gravide og fødende kvinder, deres partner og det nyfødte barn. <https://www.dsog.dk/s/Klinisk-vejledning-vedr-handtering-af-COVID-19_-gravide-fdende-og-barslende-kvinder-version-10-final.pdf>.].

3. Aabakke A, Krebs L. Svære tilfælde blandt gravide smittet med SARS-CoV-2. Rapport for perioden juni-november 2021. Den Danske Database for COVID-19 i Graviditet (DCOD). <https://www.dsog.dk/s/20211209-Rapport-over-svre-COVID-19-tilfldeblandt-gravide-i-Danmark_marts-nov-2021.pdf>.].

4. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, Ellington SR. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization — United States, March 2020–September 2021. In *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol 70 CDC (ed). CDC: USA, 2021.

5. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020; **136**: 303-312.

6. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, Benachi A, De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; **11**: 3572.

7. Libbrecht S, Van Cleemput J, Vandekerckhove L, Colman S, Padalko E, Verhasselt B, Van de Vijver K, Dendooven A, Dehaene I, Van Dorpe J. A rare but devastating cause of twin loss in a near-term pregnancy highlighting the features of severe SARS-CoV-2 placentitis. *Histopathology* 2021; **79**: 674-676.

8. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, Tayal P, Vats B. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; **259**: 7-11.

9. Mongula JE, Frenken MWE, van Lijnschoten G, Arents NLA, de Wit-Zuurendonk LD, Schimmel-de Kok APA, van Runnard Heimel PJ, Porath MM, Goossens S. COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2020; **56**: 773-776.

10. Milbak J, Holten VMF, Axelsson PB, Bendix JM, Aabakke AJM, Nielsen L, Friis MB, Jensen CAJ, Lokkegaard ECL, Olsen TE, Rode L, Clausen TD. A prospective cohort study of confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during pregnancy evaluating SARS-CoV-2 antibodies in maternal and umbilical cord blood and SARS-CoV-2 in vaginal swabs. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2021; **100**: 2268-2277.

11. Sinaci S, Ocal DF, Ozden Tokalioglu E, Halici Ozturk F, Aydin Senel S, Keskin LH, Moraloglu Tekin O, Sahin D. Cardiotocographic features in COVID-19 infected pregnant women. *J Perinat Med* 2021; **0**.

12. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; **80**: 607-613.

13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; **395**: 1033-1034.

14. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, Buca D, Liberati M, Rizzo G, D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; **3**: 100468.

15. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2021; **58**: 111-120.

16. Gracia-Perez-Bonfils A, Martinez-Perez O, Llurba E, Chandraharan E. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; **252**: 286-293.

17. Zizzo AR, Hvidman L, Salvig JD, Holst L, Kyng M, Petersen OB. Home management by remote self-monitoring in intermediate- and high-risk pregnancies: A retrospective study of 400 consecutive women. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2021; **Online ahead of print**.

18. Jeganathan S, Prasannan L, Blitz MJ, Vohra N, Rochelson B, Meirowitz N. Adherence and acceptability of telehealth appointments for high-risk obstetrical patients during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; **2**: 100233.