

PRIPOROČILA ZA STROKOVNO OBRAVNAVO NOSEČNIC IN NOVOROJENČKOV V ČASU EPIDEMIJE COVID-19

Na KO za perinatologijo UKC Ljubljana posodabljam priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov v času epidemije COVID-19. Spodaj je posodobljena verzija 7 priporočil z dne 27.10.2020.

Na KO za perinatologijo UKC Ljubljana je organizirana ambulanta za nosečnice, ki imajo oz. so imele v nosečnosti pozitiven bris na SARS-CoV-2. Nosečnice se lahko v to ambulanto naroči iz katerekoli slovenske porodnišnice ali ginekološke ambulante – tel. 01/522-6251. Za vodenje SARS-CoV-2 pozitivnih nosečnosti imamo izdelane protokole, ki jih v primeru, da se posamezna porodnišnica odloči za vodenje teh nosečnosti pri njih, lahko posredujemo. V prijavi je tudi spletna oblika protokolov in obrazcev.

Skupina za pripravo in posodabljanje priporočil: Marijana Vidmar Šimic, Miha Lučovnik, Tanja Premu Sršen, Maja Dolanc Merc, Andreja Trojner Bregar, Lilijana Kornhauser Cerar, Matija Kozak, Tjaša Vižintin Cuderman

COVID-19, NOSEČNOST IN POROD

Bolezen COVID-19 je nova bolezen, o kateri je še veliko neznanega. Objavljene raziskave so pogosto na manjših skupinah, še vedno primanjkuje kvalitetnih raziskav. Pri pregledu literature smo se zanašali predvsem na večje metaanalize, populacijske raziskave in nacionalne baze podatkov. Ob podajanju informacij pacientkam je potrebno povedati, da se znanja hitro spreminjajo in dodajajo.

Okužba

Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija (1).

Simptomi

Bolezen pri nosečnicah običajno poteka v obliki blage gripe/prehlada, predvsem z vročino (40%) in kašljem (39%), redkeje dispnejo, mišično bolečino, glavobolom, spremembo občutka za okus in vonj ali gastrointestinalnimi težavami. Nosečnice z okužbo COVID-19 so imele redkeje vročino in mišično bolečino kot enako stare nenoseče ženske (2). Ocenjuje se, da okoli 75% nosečnic preboli COVID-19 brez simptomov bolezni (1).

Dejavniki tveganja

NOSEČNOST KOT DEJAVNIK TVEGANJA. Narejena je bila večja metaanaliza sofinancirana s strani WHO, imenovana PregCOV-19, ki je pokazala, da so **nosečnice pogosteje hospitalizirane kot enako stare nenoseče ženske ((razmerje obetov) RO = 1,62, 95% (interval zaupanja) IZ 1,33 – 1,96) in pogosteje potrebujejo mehansko ventilacijo (RO 1,88, 95% IZ 1,36 – 2,60). Opisana je 0,6% smrtnost (2).** Po podatkih ameriškega nacionalnega centra za nadzor in preventivo bolezni (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) so bile nosečnice prav tako statistično značilno pogosteje sprejete v enoto intenzivne terapije (EINT) ((relativno tveganje)RR = 1,5, 95% IZ = 1,2-1,8) in prejele mehansko ventilacijo (RR = 1,7, 95% IZ = 1,2-2,4) kot nenoseče ženske. Smrtnost je bila enaka pri nosečih in nenosečih ženskah. (3).

Po britanski perinatalni bazi podatkov UKOSS pa nosečnost sama ni predstavljala dejavnika tveganja za hujši potek bolezni, intenzivno zdravljenje je potrebovalo 9% nosečnic (4), kar je primerljivo s splošno populacijo.

GESTACIJA KOT DEJAVNIK TVEGANJA. Po podatkih iz britanske perinatalne baze podatkov UKOSS je **hujši potek bolezni pogostejši v tretjem trimestru** (81%). Povprečna gestacija hospitaliziranih nosečnic je bila 34. tednov nosečnosti (29-38 t.n.) (4). Podobno je pokazala francoska raziskava, kjer so opisovali 5-krat večje tveganje za sprejem v EINT po 20. tednu nosečnosti, v primerjavi z zgodnjo nosečnostjo (5).

PRIDRUŽENA STANJA KOT DEJAVNIKI TVEGANJA. Dejavniki tveganja za hujši potek bolezni so: **starost več kot 35 let** (RO 1,78 (95% CI 1,25–2,55)); **ITM več kot 30 kg/m²** (RO 2,38 (95% IZ 1,67–3,39)); **kronična hipertenzija** (RO 2,0 (95% IZ 1,14–3,48)) in **prednosečnostna sladkorna bolezen** (RO 2,51 (95% IZ 1,31–4,80)) (2). Po UKOSS pa so se poleg teh izkazali za dejavnik tveganja tudi azijska ali črnska rasa (RO 4,49, 95% IZ 3,37–6,00) ter nižji socioekonomski status (4). V več retrospektivnih raziskavah se je **pomanjkanje vitamina D** izkazalo za dejavnik tveganja za hujši potek bolezni COVID-19, enako je potrdila tudi izraelska populacijska raziskava na 14 000 prebivalcih (6).

Pomanjkanje D vitamina

Znano je, da je pomanjkanje vitamina D povezano s povečanim vnetjem pri akutnem respiratornem distress sindromu (ARDS) (7) in s citokinskim viharjem (8), ki je opisan tudi pri COVID-19. Zimske epidemije gripe so povezane s sezonskim nihanjem D vitamina (9). Po raziskavi objavljeni v začetku leta 2020 ima v Sloveniji 80% odraslih v jesensko-zimsko-spomladanskem času nezadostno raven vitamina D (10). Čeprav so podatki še premajhni za zaključke, se svetuje nadomeščanje D vitamina pri nosečnicah z okužbo COVID-19. Vsem nosečnicam pa priporočamo jemanje 400 IE D vitamina na dan (1).

Vertikalen prenos bolezni

Pri okužbi s COVID-19 **vertikalni prenos okužbe ni izključen** (prenos okužbe preko matere na otroka v maternici ali med porodom). Dve raziskave sta potrdili prisotnost imunoglobulinov M (IgM) za SARS-CoV-2 v popkovnični krvi (11,12). V drugi raziskavi so dokazali visoko prisotnost virusa SARS-CoV-2 v posteljici, ob prisotnosti materine viremije in dokazani okužbi novorojenca po porodu. (13). Virus so dokazali v nožnici (13) in v plodovnici (14). Dokazali so ga tudi v materinem mleku. V to raziskavo so vključili 18 žensk s potrjeno okužbo SARS-CoV-2, ki so oddale od 1 do 12 vzorcev mleka. Le v enem vzorcu mleka so zaznali SARS-CoV-2 RNA. Pozitiven vzorec je bil odvzet na dan pojava simptomov COVID-19; vsi ostali vzorci so bili negativni (15). Ob posameznih poročanih dokazih vertikalnega prenosa so objavljene **zelo številne raziskave na velikem številu nosečnic, ki vertikalnega prenosa niso potrdile** (1).

V UKOSS bazi je bilo 6 (2,5%) otrok rojenih COVID-19 pozitivnim materam, ki so imeli pozitiven bris nazofarinksa v 12 urah po rojstvu, od teh je EINT potreboval le eden (4). V raziskavi iz New Yorka je bilo med prvim pandemskim valom SARS-CoV-2 pozitivnih 116 od 1481 (8%) porodnic. Testirali so vseh 120 novorojencev in vsi so bili negativni na SARS-CoV-2 (16). V raziskavi na 666 novorojencih, rojenih materam s potrjeno okužbo COVID-19, jih je 28 (4%) imelo potrjeno okužbo COVID-19 po rojstvu. Okužbo so potrdili tako pri novorojencih rojenih vaginalno (8/292 rojenih vaginalno = 2,7%) kot novorojencih rojenih s carskim rezom (20/374 = 5,3%)(17). **Po trenutnih podatkih je okužba novorojenca s COVID-19 možna, vendar redka, neodvisna od načina poroda (vaginalno, carski rez), dojenja ali izolacije od matere po rojstvu.**

Vpliv na plod

Ni podatkov o povečanem tveganju za splav (1).

Po trenutno znanih podatkih ni dokazov o prirojenih napakah ploda zaradi okužbe s SARS-CoV-2.

Po podatkih iz londonske porodnišnice, kjer so primerjali **mrtvorojenost** pred epidemijo ($n = 4$, 2,38 na 1000 porodov) in v času epidemije ($n = 16$, 9,31 na 1000 porodov; $P = 0,01$), je v času epidemije prišlo do 4 kratnega porasta (18). Vzrok temu je lahko okužba s COVID-19 v nosečnosti ali slabše antenatalno varstvo kot posledica pandemije COVID-19.

Zaenkrat **ni dokazov o zastoju plodove rasti**, vendar bi bila slabša rast ploda možna zaradi placentarne insuficience ob okužbi COVID-19. Ob okužbi prihaja do akutnega in kroničnega interviloznega vnetja in fokalnih avaskularnih delov in trombov v placenti, kar lahko vodi v placentarno vaskularno malperfuzijo in posledično slabšo rast ploda.

Porod

Okužba nosečnice s COVID-19 je povezana s 3 krat **večjim tveganjem za prezgodnji porod**. Po literaturi se prezgodnji porod pri bolnicah s COVID-19 pojavlja v približno 17%, večina od njih (94%) je iatrogenih zaradi stanja matere ali ploda (2). Po britanski perinatalni bazi podatkov UKOSS je bilo 27% prezgodnjih porodov (47% iatrogenih zaradi stanja matere in 15% iatrogenih zaradi stanja ploda) (4).

Pri nosečnicah z okužbo COVID-19 je **povečano tveganje za carski rez**, predvsem pri simptomatskih porodnicah. Po podatkih raziskave PregCOV-19 je bil delež carskih rezov pri nosečnicah z okužbo COVID-19 33%, od tega 42% pri simptomatskih in 29% pri asimptomatskih (2).

Ranljive skupine nosečnic

Zavedati se moramo, da koronavirusna epidemija (izolacija, stres, finančna nestabilnost...) poveča tveganje za obporodno anksioznost, depresijo, zlorabo drog in alkohola ter domače nasilje. Iskati je potrebno znake in ustrezno ukrepati. V tem času tako pri nas kot v tujini poročajo tudi o povečani stopnji nasilja s strani partnerja.

Priporočilo za noseče delavke

Zaradi tveganja za hujši potek bolezni, prezgodnji porod in večje tveganje za carski rez je nosečnice potrebno zaščititi.

Nosečnice lahko opravljajo službeno delo z ustrezno zaščitno opremo. Priporočilo se individualno prilagaja glede na delovno mesto in pridružene bolezni.

Za zdravstvene delavke je smiselno razmisliti o odstranitvi s tveganega delovišča po 28. tednu nosečnosti.

PRIPOROČILA:

- Priporoča se, da se **radiološke preiskave** v nosečnosti opravijo kot pri nenosečih ženskah: RTG, CT prsnega koša. Ob tem je potrebno plod zaščititi po običajnih protokolih.
- Ob okužbi s COVID-19 in tveganju za prezgodnji porod se svetuje aplikacija **antenatalnih kortikosteroidov** za maturacijsko terapijo, prav tako **magnezijev sulfat** za nevroprotekcijo.
- Nosečnost je hiperkoagulabilno stanje in po podatkih iz literature je tudi okužba COVID-19 hiperkoagulabilno stanje. V prilogi 1 so **Priporočila za preprečevanje trombemboličnih zapletov pri bolnicah s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2**, ki so bila

pripravljena na KO za žilne bolezni UKC Ljubljana v sodelovanju s KO za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana.

- Pri nosečnicah z dokazano okužbo COVID-19 je smiselno **dodajati vitamin D** 1000 – 2000 IE/dan. Vsem nosečnicam pa priporočamo jemanje 400 IE D vitamina na dan. (Opozorilo: v vitaminskih dodatkih, ki jih uživajo nosečnice, je običajno dodano že okoli 400 IE vitamina D)
- Pri porodnicah s sumom na ali potrjeno okužbo COVID-19 je potrebno med porodom spremljati **telesno temperaturo, frekvenco dihanja, krvni tlak in saturacijo krvi s kisikom**. Saturacija naj bo nad 94%.
- Pri hujših okužbah COVID-19 je potrebno urno spremljanje vnosa tekočine in diureze, da ne pride do preobremenitve s tekočino. Uvedba razširjenega spremljanja stanja se izvede glede na klinično sliko.
- Pri porastu levkocitov (limfociti so pri COVID-19 normalni ali nizki) je potrebno pomisliti na bakterijsko okužbo in uvesti antibiotično terapijo.
- **Le nujno potrebno osebje naj bo v stiku z okuženo nosečnico**. Ob tem naj se zaščiti z ustrezno osebno varovalno obleko (OVO).
- Pri izolaciji bolnikov sledimo smernicam konzilija Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL. Priloga 2 **Smernice za trajanje izolacije bolnikov s COVID-19**. Nosečnice se uvršča med osebe z blago imunsko motnjo. Asimptomatski zdravnik s pozitivnim brisom na SARS-CoV-2 se lahko vrne na delo 10 dni po prvem pozitivnem brisu nazofarinksa. Simptomatski zdravnik s COVID-19 se lahko vrne na delo glede na kriterije B,C in D novih smernic.
- COVID-19 naj **ne vpliva na način poroda**. Izjema je respiratorno stanje nosečnice, ki zahteva urgentno dokončanje nosečnosti. Sama okužba ob stabilnem stanju porodnice ni indikacija za dokončanje poroda s carskim rezom.
- **Odsvetuje se porod v vodi**, zaradi možnosti prenosa okužbe preko telesnih tekočin (bruhanje, urin, blato).
- **Ni kontraindikacij za spinalno ali epiduralno analgezijo zaradi same okužbe COVID-19, razen v primeru trombocitopenije in sepse**. Svetuje se epiduralna analgezija v začetku poroda pri ženskah s sumom na ali potrjenim COVID-19, da se zmanjša potreba po splošni anesteziji v primeru urgentnega carskega reza, kjer je tveganje za razsoj virusa večje.
- **Odloženo pretisnjenje popkovnice** je še vedno priporočljivo.
- **Matere in otroka se ne ločuje**, razen v primeru kritične bolezni. Dojenje se spodbuja, kjer je varno in možno.
- **Pri porodnicah po preboleli okužbi COVID-19**: Pri porodnicah, ki so prebolele blago okužbo s COVID-19 brez potrebe po hospitalizaciji, po ustrezni časovni izolaciji (priloga 2), se pri porodu svetuje običajne postopke. Pri porodnicah, ki so imele hud ali kritičen potek

okužbe COVID-19, s podporno terapijo, se svetuje skrbnejši nadzor med porodom, saj obstaja možnost IUGR in povečano tveganje za fetalni distress.

- Ženske se povpraša (lahko ponudi vprašalnike) za znake **depresije, anksioznosti, odvisnosti in domačega nasilja**. Ob znakih je potrebno ukrepati (mreža psihiatrov in psihologov je objavljena na straneh NIJZ).
- Priporoča se **cepljenje proti gripi** neodvisno od gestacije. Cepljenje je brezplačno.
- Priporoča se **cepljenje proti oslovskeemu kašlju** čimprej po 24. tednu nosečnosti. Cepljenje je za nosečnice brezplačno.

NOVOROJENCI (posodobljeno po dokumentu »COVID-19 – priporočila za oskrbo novorojenčka 22.4.2020«)

Neonatalna sekcija Združenja za pediatrijo pri Slovenskem zdravniškem društvu redno objavlja in posodablja priporočila za **obravnavo novorojenčkov, ki so bili v stiku s SARS-CoV-2 pozitivno osebo** (novorojenci mater s COVID-19) **in COVID-19 - priporočila za oskrbo novorojenčka**. Dostopno na: <http://www.neonatalnasekcija.si/strokovnevsebine.html>

Porod

Ob sprejemu porodnice s COVID-19 mora biti **obveščena neonatalna ekipa**, ki preveri oz. pripravi opremo za oskrbo novorojenčka **še pred sprejemom porodnice v sobo**. Oprema naj vključuje tudi pulzni oksimeter, ki se ga zatem ne prenaša iz sobe v sobo. Koristno je pripraviti set z najnujnejšo opremo in zdravili za oživljanje/stabilizacijo novorojenčka (v tim. vrečki za enkratno uporabo; s tem v izolacijsko sobo ne vozimo celotnega reanimacijskega vozička oz. torbe). Za vstop v sobo je nujna uporaba osebne zaščitne opreme (OVO), katere sestavo in uporabo je opredelila SPOBO. V primeru prezgodnjega rojstva se izvajajo običajni termoregulacijski postopki (vključno z uporabo plastične vrečke).

V kolikor je potrebno novorojenčka stabilizirati/oživljati, naj postopki potekajo po običajnih smernicah (NLS). Intubacija in ventilacija s pozitivnim pritiskom sodita med postopke, pri katerih se lahko tvori aerosol in je uporaba OVO nujna. Ker pa zaenkrat ni trdnih dokazov o vertikalnem prenosu, je tveganje za medicinsko osebje, ki izvaja ta postopek, ocenjeno kot nizko. Če so potrebna dodatna zdravila - oprema, jih pripravi »čisto« osebje izven »COVID-19 porodne sobe« ter jih pripravljene preda z OVO zaščitenemu osebju v sobi.

Za transport novorojenčka iz »COVID-19 porodne sobe« na neonatalno enoto (ali za medbolnišnični transport) je priporočljiv zaprt inkubator (če ta ni na voljo, lahko reanimacijska postelja s pokrovom).

Poporodno obdobje.

Po trenutnih priporočilih **zdravih novorojencev mater z okužbo COVID-19 ne testiramo**, ob kliničnem sumu na COVID-19 pa je takojšnje testiranje nujno.

Zdravi donošeni novorojenčki in kasni nedonošenčki ostanejo skupaj z materjo (»rooming in«). Ko sta novorojenček in njegova mati pripravljena za odpust domov (pri zdravih donošenih je **svetovan zgodnji odpust, lahko po 36 urah**), je treba materi predati pisna navodila o stanjih, na katere mora biti doma pozorna, zlasti na znake dihalnih težav, slabšo odzivnost in težave pri hranjenju. Dodati je potrebno podatke o kontaktih, s katerimi se lahko v primeru zaskrbljenosti posvetuje. Svetujemo jim samoizolacijo za 14 dni. Ves čas oskrbe matere in novorojenca mora osebje uporabljati OVO.

Večina **presejalnih testov** je izvedljiva tudi ob pogojih izolacije ob materi in zgodnjega odpusta (po 36 urah). Ultrazvok kolkov (kot presejanje, ne ob obremenilni družinski anamnezi ali klinično nestabilnih kolkih) je možno odložiti.

V primeru materine polno razvite respiratorne okužbe (vročina, kašelj, sputum, pljučnica) se individualno odločamo o ločitvi matere in otroka.

Dojenje. Do sedaj še ni jasno dokazanega prenosa virusa prek materinega mleka. Ker so zato koristi dojenja večje od tveganja prenosa, dojenje svetujemo. Potreben je posvet z otročnico, ker je zaradi bližnjega kontakta prenos virusa ob dojenju vseeno možen. Tveganje za prenos zmanjšamo z naslednjimi zaščitnimi ukrepi: umivanje rok pred dotikanjem otroka, dojk ali črpalke in stekleničk; nošenje obrazne maske med dojenjem; če porodnica mleko črpa, naj dobi lastno črpalčko; po vsaki uporabi je treba črpalčko dosledno očistiti. Z načrpanim mlekom lahko otroka hrani tudi druga zdrava oseba. Čeprav pasterizacija uniči druge koronavirusne, za

COVID-19 še ni dokaza o njeni učinkovitosti. Vseeno se svetuje pasterizacija materinega mleka pri nezrelah nedonošenčkih (gestacijska starost manj kot 30 tednov).

Literatura

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England, Health Protection Scotland. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Dostopno na: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.
2. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370
3. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):76.
4. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020;369
5. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Jul 27
6. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J.* 2020.
7. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 2015;70:617–24.
8. Parlak E, Erturk A, Cag E, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:18302–10.
9. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS ONE.* 2013;8.
10. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population *Nutrients* 2020 Jun 19;12(6):1838.
11. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4621
12. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4861
13. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11(1):3572.
14. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(24):647.
15. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K. et al Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women *JAMA.* 2020;324(13):1347-1348.
16. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(10):721-27.

17. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. . BJOG: Int J Obstet Gy 2020
18. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. JAMA 2020 324(7):705-706.

Verzija 7

Ljubljana, 27.10.2020

Priloga 1: **PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE TROMBEMBOLIČNIH ZAPLETOV PRI BOLNICAH S POTRjeno ALI MOŽNO OKUŽBO Z VIRUSOM SARS-CO2**

Predlog ne zajema zdravljenja tromboemboličnih zapletov (VTE), ker domnevamo, da bo v takšnih primerih ob pozitivnem testu na COVID potrebno skupno odločanje vpletenih strokovnjakov.

Pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 so opazovali spremembe nekaterih laboratorijskih kazalnikov aktivacije koagulacijskega in fibrinolitičnega sistema. Med nje sodi dvig koncentracije D-dimerja, fibrinogena, f VIII, vWf. Trombocitopenija je redkejša – običajno blaga (100-150). Pogosta pa je limfopenija in povišani so kazalniki vnetja (CRP, PCT). Stanje se razlikuje od običajnih sprememb koagulacije, ki so povezane z akutno vnetno reakcijo. Menijo, da gre za lokalni DIK oziroma mikroangiopatijo in ob tem tudi povečano tveganje za VTE (1-7). Ker nosečnost in poporodno obdobje predstavljata povečano tveganje z nastanek VTE (7), je logično, da se ob COVID-19 to tveganje še poveča (8, 9), čeprav za to nimamo trdnih dokazov. Gotovo pa je, imajo ob COVID-19 bolj prizadeti bolniki pomembno večje tveganje kot manj prizadeti. Podatki, ki jih imamo, so v glavnem opisi serij bolnic. Za prvo trimesečje pa podatkov niti ni (10). Verjetno se iste osebe v več poročilih prikazane večkrat.

Tudi mnenja o tem, kako postopati, med različnimi strokovnimi združenji niso enotna.

RCOG (11) priporoča:

- da bolnica ob okužbi COVID-19, ki je doma, prejema preprečevalne odmerke nizkomolekularnega heparina (NMH), če so prisotni še drugi dejavniki. Trajanje ni povsem opredeljeno.
- da bolnica, ki je sprejeta v bolnišnico, prejme profilaktičen odmerek NMH. Zdravilo naj prejema še vsaj 10 dni po odpustu.
- v primeru, da bolnica s COVID-19 rodi, naj prejema vsaj 10 dni profilaktičen odmerek NMH
- ob hudi prizadetosti in sprejemu v intenzivo, je smiselen posvet. Glede na obravnavo ne nosečih intermediarni odmerki NMH, če ni zadržkov (11).

Zaigham in sod., ki poročajo o največji seriji nosečih bolnic (108), pa uporabe profilakse VTE ne omenjajo (12). Zdravljenja ali preprečevanje VTE tudi ne omenjajo v kanadskih smernicah (13)) in v strokovnem mnenju več kitajskih institucij (14). FIGO pa predlaga razmislek o profilaksi le pri bolj prizadetih (15). Podobno priporočajo tudi drugi avtorji (16).

Na podlagi objavljenih poročil sedaj predlagamo (KO za perinatologijo - Ginekološka klinika Ljubljana, Ambulanta za zdravljenje venskih tromboembolizmov v nosečnosti , KOŽB-VTNOS)

V nosečnosti

Priporočila veljajo za nosečnice, ki sicer ne potrebujejo profilakse z NMH v nosečnosti. Če profilakso v nosečnosti že prejemajo, priporočamo posvet z VTNOS glede prilagoditve odmerka NMH.

	SARS-CoV-2 pozitiven status, brez simptomov [¶]	COVID-19, blaga oblika [¶] (zdravljenje doma)	COVID-19 zmerna do huda oblika (hospitalizacija zaradi COVID-19)	COVID-19 kritično bolna nosečnica (v enoti intenzivne terapije)
NMH	Ne, razen če manj kot 14 dni do PDP - profilaksa do poroda	Profilaktični odmerek, če vsaj en dodatni dejavnik tveganja [§]	Profilaktični odmerek	Polovični terapevtski odmerki (individualna presoja)
trajanje		10 dni**	med hospitalizacijo+ 10 dni po odpustu*	Med hospitalizacijo nato vsaj 10 dni po odpustu profilaktični odmerek (individualna presoja, posvet)*
Ostala priporočila	Dobra hidracija, gibanje	Dobra hidracija, gibanje		

§ BMI > 30, starost > 35 let, obsežne varice, večplodna nosečnost, slaba pomičnost, sočasne internistične bolezni in operativni posegi

* nosečnici v 3. trimesečje, podaljšamo do poroda

** če < 14 dni do PDP, podaljšamo do poroda

¶ če hospitalizirana zaradi zapletov v nosečnosti in ne zaradi okužbe, profilaksa med hospitalizacijo in še 10 dni po odpustu

NMH- nizkomolekularni heparin

Po porodu

Velja za porodnice, ki jim dokažejo pozitivni bris na SARS-CoV-2 v zadnjih 14 dneh pred PDP, okrog poroda ali v puerperiju. Priporočila veljajo za porodnice, ki sicer v puerperiju ne potrebujejo profilakse z NMH v nosečnosti. Če je profilaksa v puerperiju potrebna iz drugih razlogov, posvet z VTNOS glede prilagoditve odmerka NMH.

	SARS-CoV-2 pozitiven status, brez simptomov	COVID-19, blaga oblika (zdravljenje doma)	COVID-19 Zmerna do huda oblika (hospitalizacija zaradi COVID-19)	COVID-19 kritično bolna (v enoti intenzivne terapije)
NMH	Profilaktični	Profilaktični	Profilaktični	Polovični

	odmerek	odmerek	odmerek	terapevtski odmerki (individualna presoja)
trajanje	10 dni po porodu	10 dni po porodu	med hospitalizacijo+6 tednov po porodu	Med hospitalizacijo, nato profilaksa do 6.tedna po porodu
Ostala priporočila	Dobra hidracija, gibanje	Dobra hidracija, gibanje		

NMH- nizkomolekularni heparin

Priporočila se lahko spremenijo ob novih spoznanjih.

Literatura

1. <https://www.hematology.org/covid-19>
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14768.
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome 2020 Feb 18] [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;:]. Lancet Respir Med. 2020;S2213-2600(20)30076-X.
4. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
5. Luo W; Yu H; Gou J; Li X; Sun Y; Li J; Liu L. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020, 2020020407.
6. Han H1, Yang L2, Liu R1, Liu F3,4, Wu KL3, Li J2, Liu XH2, Zhu CL1. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188. [Epub ahead of print Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014. [Epub ahead of print]
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, 2015.
8. Bikdeli M, Madhavan, M, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology April 17, 2020, 27284; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 2020 Apr 13. doi: 10.1056/NEJMc2009316. [Epub ahead of print]
9. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review.
10. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy; <https://www.rcog.org.uk/.../>
11. Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Apr 7. doi: 10.1111/aogs.13867. [Epub ahead of print].
12. Chelsea Elwood MD , et al. SOGC Committee Opinion– COVID-19 in Pregnancy, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* (2020), doi: [10.1016/j.jogc.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.03.012).

13. Chen D, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int J Gynaecol Obstet. 2020 May;149(2):130-136. doi: 10.1002/ijgo.13146.
14. Poon LC, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr 4. doi: 10.1002/ijgo.13156. [Epub ahead of print]
15. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> accessed 07 April 2020].

Datum: 22.4.2020

Priloga 2: **Smernice trajanja izolacije bolnikov s covid-19**

A. Brezsimptomne osebe:

1. Brez hude imunske motnje (v to skupino se uvrščajo nosečnice – osebe z blago imunsko motnjo): 10 dni od prvega pozitivnega testa PCR brisa nosno-žrelnega prostora.
2. S hudo imunsko motnjo: 20 dni od prvega pozitivnega testa PCR brisa nosno-žrelnega prostora.

B. Blaga/zmerna bolezen covid-19 (večinoma so to ambulantno vodeni bolniki, včasih pa so tudi hospitalizirani):

10 dni od začetka bolezni + 48 ur od normalizacije telesne temperature in začetka umirjanja simptomov in znakov*.

C. Huda bolezen covid-19:

20 dni od začetka bolezni + 48 ur od normalizacije telesne temperature in začetka umirjanja simptomov in znakov.

D. Kritično bolni/huda imunska motnja:

20 dni po začetku bolezni dvakrat v razmaku 24 ur odvzamemo bris nosno-žrelnega prostora in aspirat sapnice (v kolikor je bolnik intubiran/traheotomiran) na test PCR. Ob negativnih izvidih bolnik ne potrebuje izolacije in ga lahko premestimo na ne-covid oddelek. Če je test pozitiven, se odločimo glede na vrednost Ct: pri $> 30^{**}$ ne potrebuje izolacije, ob vrednosti $Ct < 30$ test ponavljamo na sedem dni.

*pomeni, da mora biti bolnik brez vročine, ko zaključimo z izolacijo, ki zato lahko traja tudi > 10 dni. **na „Mikrobiološko napotnico“ je treba napisati, da prosimo za vrednost Ct.

Povzeto po: Trajanje izolacije bolnikov s covid-19 prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., v imenu konzilija Klinike za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKCL, Japljeva 2, 1525 Ljubljana