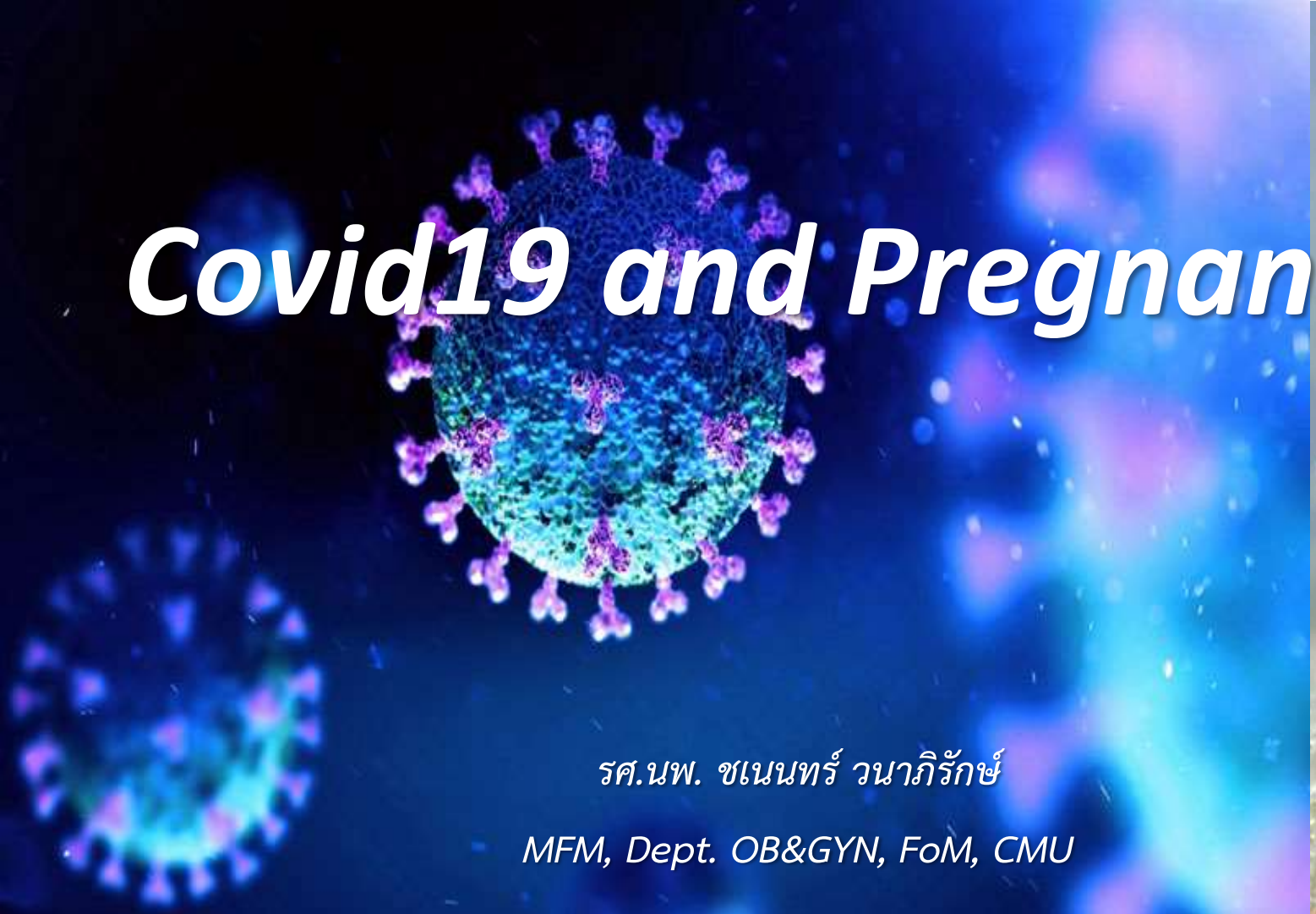
Covid19 and Pregnancy

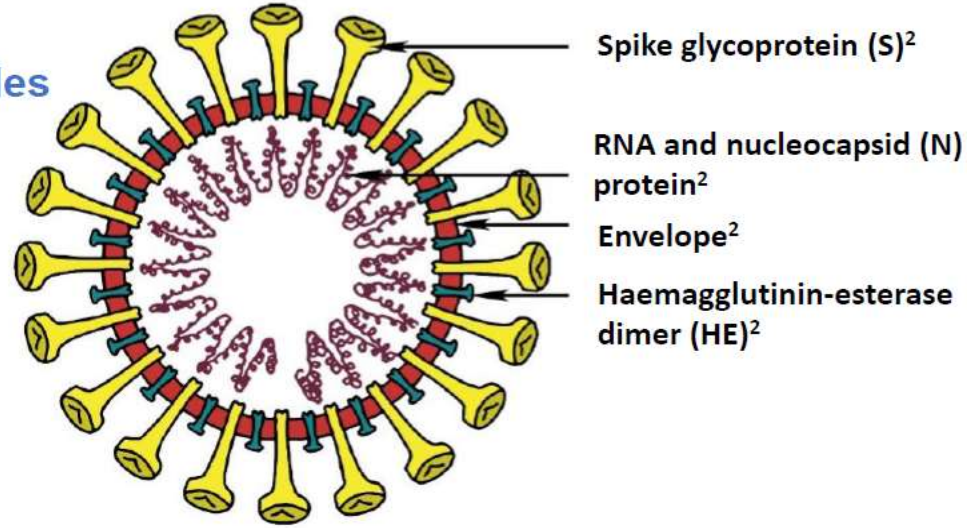


รศ.นพ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

MFM, Dept. OB&GYN, FoM, CMU

What are Coronaviruses (CoVs)?

- Positive-strand **enveloped RNA viruses** that belong to the order *Nidovirales*[1]
- Characteristic **spicules** on the surface like a "**crown**"[1]

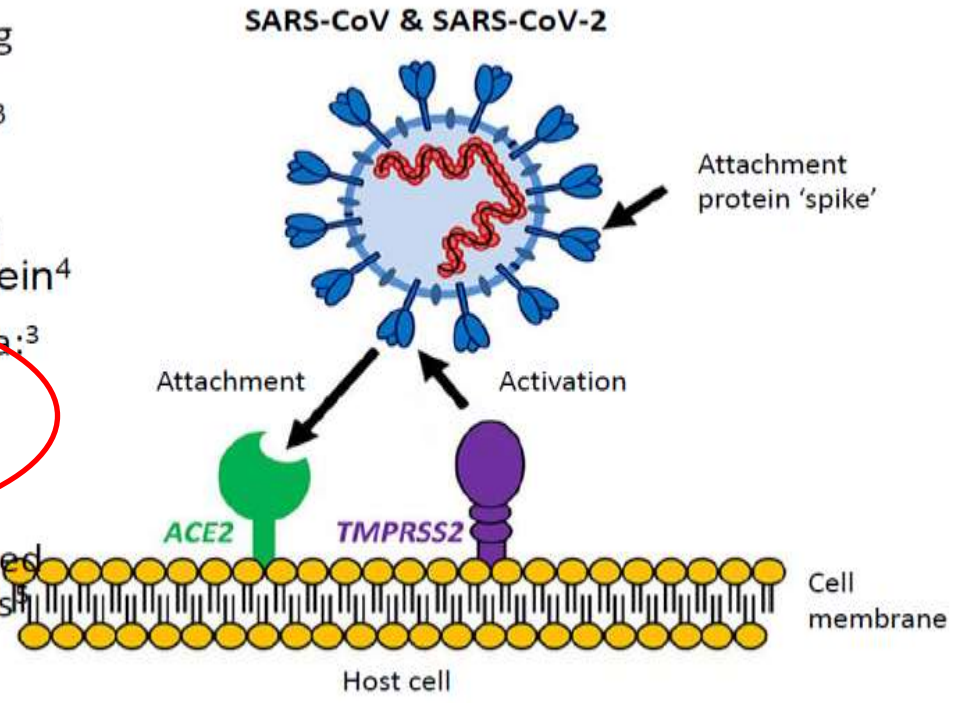


RNA, ribonucleic acid.

1. Cui J., et al. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181–192; 2. Fehr A.R., Perlman S. (2015) Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H., Bickerton E., Britton P. (eds) *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology*, vol 1282. Humana Press, New York, NY.

SARS-CoV-2 Tropism and Transmission

- The angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is the receptor for SARS-CoV-2[1–3]
- The serine protease TMPRSS2 is involved in priming of the spike protein[4]
- Transmission may occur via:[3]
  - Droplets (air)
  - Fomites
  - Faecal–oral route?
- Can be efficiently inactivated by standard biocidal agents[5]

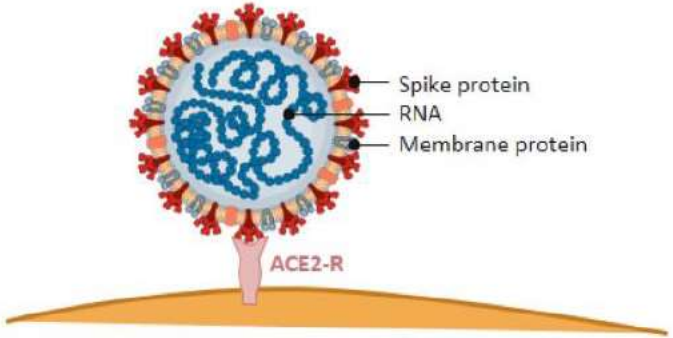


Adapted with permission from Markus Hoffmann/German Primate Center

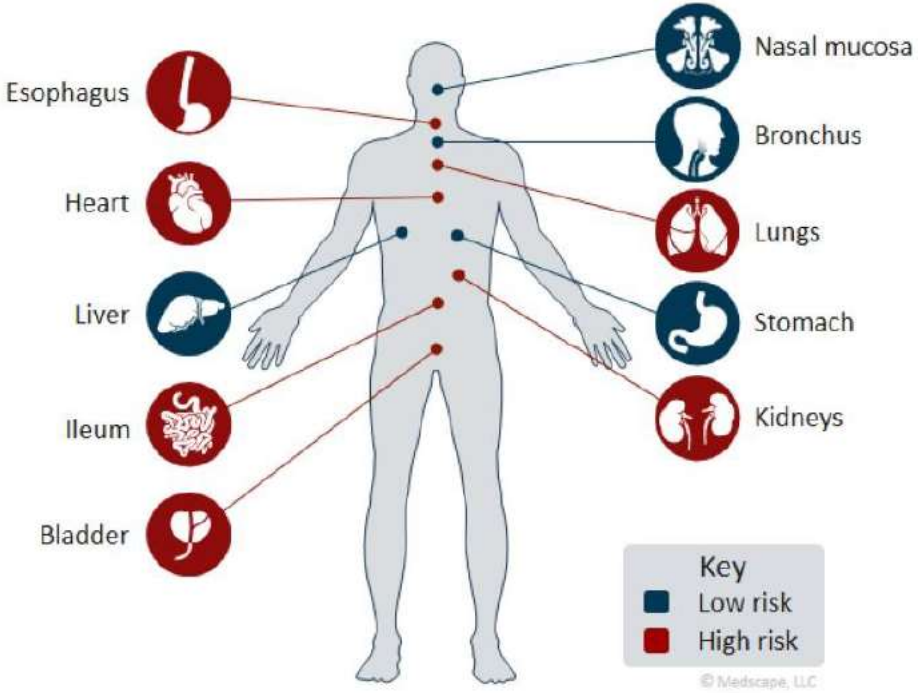
1. Sun P., et al. *J Med Virol*. 2020; doi: 10.1002/jmv.25722 [Epub ahead of print]; 2. Liu Z., et al. *J Med Virol*. 2020; doi: 10.1002/jmv.25726; 3. Xu H., et al. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(8); 4. Hoffman M, et al. *Cell*. 2020;181(2):271–280; 5. Kampf G., et al. *J Hosp Infect*. 2020; 104: 246–251.

SARS-CoV-2
ACE2 Receptor

- ACE2 is expressed in:[a]
  - Nasal mucosa, bronchus, lung, heart, kidney, stomach, esophagus, bladder, ileum
- COVID-19 uses ACE2 for entry into cells[b]

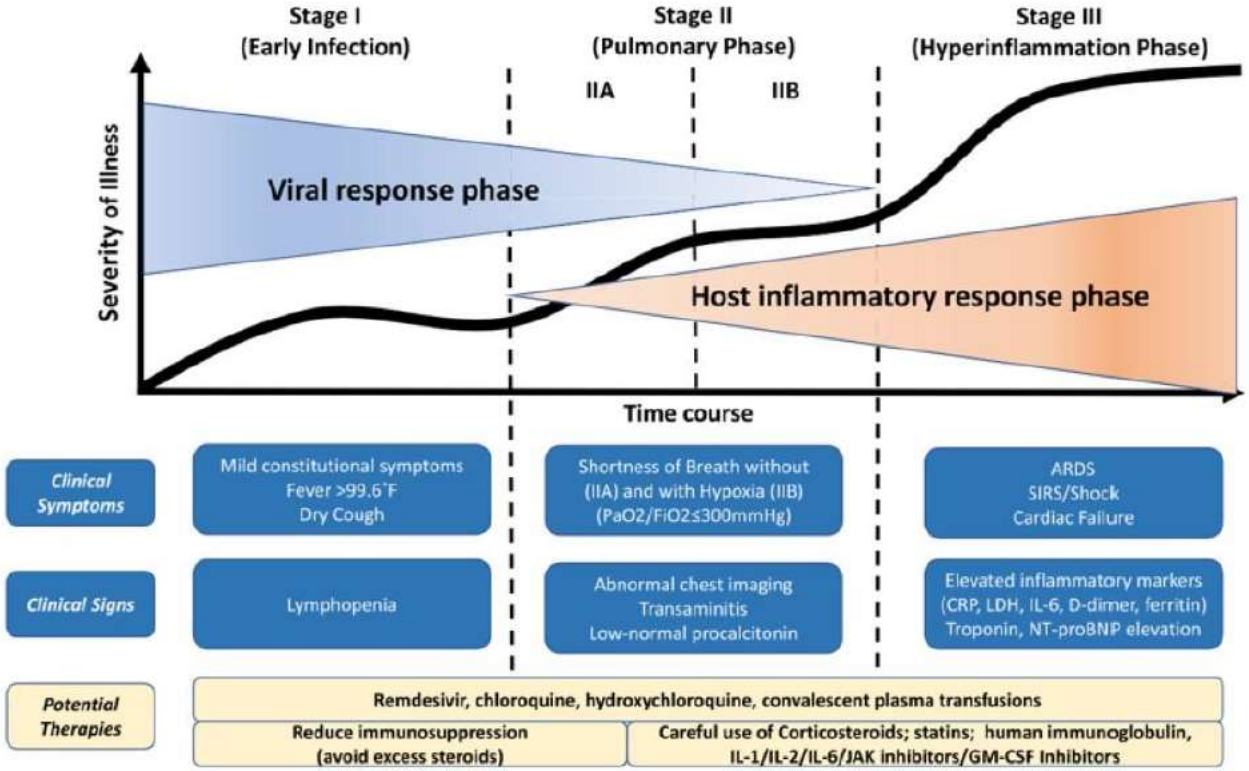


COVID-19 Infection: Vulnerability of Different Organs[c]



a. Jin Y, et al. *Viruses*. 2020;12:372; b. Zhou P, et al. *Nature*. 2020;579:270-273; c. Zou X, et al. *Front Med*. 2020;14:185-192.

Clinical Stages of Disease



Reprinted from The Journal of Heart and Lung Transplant, 39(5), Siddiqi, H.K., Mehta, M.R., COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal, pp. 405-407, Copyright (2020), with permission from Elsevier.

Siddiqi HK, et al. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-407.

Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens

Detection results of clinical specimens by RT-PCR		
SI No	Type of specimen	Positive (%)
1	Bronchoalveolar lavage fluid	93%
2	Fibrobronchoscope brush biopsy	46%
3	Sputum	72%
4	Nasal swabs	63%
5	Pharyngeal swabs	32%
6	Feces	29%
7	Blood	1%
8	Urine	0%

Nasal swab will detect only 2/3 of cases
pharyngeal swab will detect only 1/3 of cases

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786

What we should know about Covid-19 in pregnancy?

- Clinical course in pregnancy
- Pregnancy outcome
- Neonatal outcome – vertical transmission
- Management in pregnancy
- Breast feeding issue

REVIEW

Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis

Maryamsadat Jafari[1] | Ali Pormohammad[2] | Saeideh Aghayari Sheikh Neshin[3] | Saied Ghorbani[4] | Deepanwita Bose[5,6] | Shohreh Alimohammadi[1] | Sedigheh Basirjafari[7] | Mehdi Mohammadi[8] | Cody Rasmussen-Ivey[9] | Mohammad Hossein Razizadeh[4] | Masoud Nouri-Vaskeh[10] | Mohammad Zarei[11,12]

wileyonlinelibrary.com/journal/rmv 1 December 2020

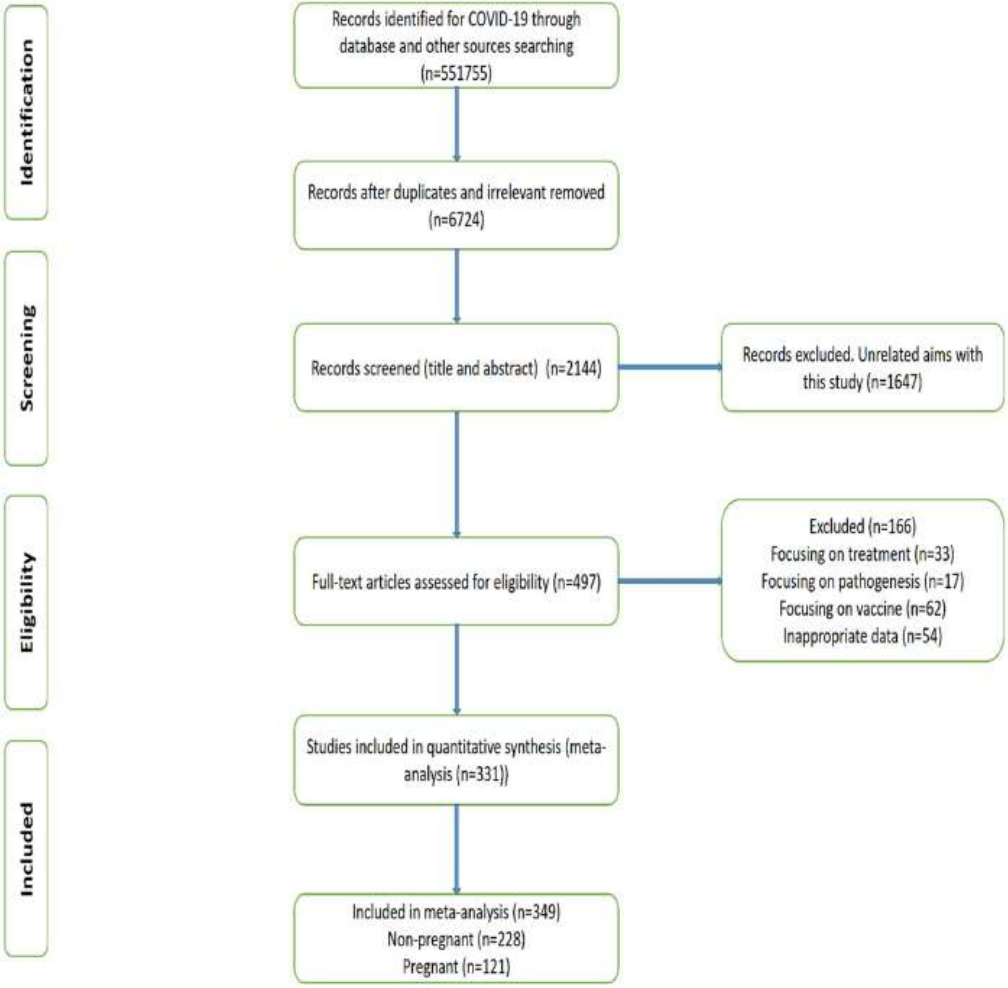


FIGURE 1 Flow diagram of literature search and study selection (PRISMA flow chart)

Summary of clinical manifestation

- Large-scale study, 128,176 non-pregnant patients (228 studies) and 10,000 pregnant patients (121 studies) confirmed COVID-19 cases included in this Meta-Analysis.
- Mean (CI) of age and GA of admission in pregnant women was 33 (28–37) years old and 36 (34–37) weeks, respectively.
- Pregnant women show the same manifestations of COVID-19 as non-pregnant adult patients:
  - fever (pregnant: 75.5%; non-pregnant: 74%)
  - cough (pregnant: 48.5%; non-pregnant: 53.5%)
  - followed by myalgia (26.5%) and chill (25%) in pregnant
  - dysgeusia (27%) and fatigue (26.5%) in non-pregnant patients

most common symptoms

- Pregnant women are less probable to show cough, fatigue, sore throat, headache and diarrhea than non-pregnant adult patients

Summary of Investigation

- Most common imaging found in pregnant women is ground-glass opacity (57%) and in non-pregnant patients is consolidation (76%)
- Pregnant women have higher proportion of leukocytosis (27% vs. 14%), thrombocytopenia (18% vs. 12.5%) and have lower proportion of raised C-reactive protein (52% vs. 81%) compared with non-pregnant patients.
- Leukopenia and lymphopenia are almost the same in both groups.

Summary of morbidity, mortality & outcome

- Most common comorbidity in pregnant patients is diabetes (18%) and in non-pregnant patients is hypertension (21%)
- Case fatality rate (CFR) of non-pregnant hospitalized patients is 6.4% (4.4–8.5) and mortality due to all-cause for pregnant patients is 11.3% (9.6–13.3)
- Regarding the complications of pregnancy, postpartum hemorrhage (54.5% [7–94]), caesarean delivery (48% [42–54]), preterm labor (25% [4–74]) and preterm birth (21% [12–34]) are the most prevalent complications
- Comparing pregnancy outcomes show that caesarean delivery (OR: 3; CI: 2–5), low birth weight (LBW) (OR: 9; CI: 2.4–30) and preterm birth (OR: 2.5; CI: 1.5–3.5) are more probable in pregnant woman with COVID-19 than pregnant women without COVID-19

Summary of neonatal complication

- Most prevalent neonatal complications are NICU admission (43% [2–96]), fetal distress (30% [12–58]) and LBW (25% [16–37])
- Rate of vertical transmission is 5.3% (1.3–16), and the rate of positive SARS-CoV-2 test for neonates born to mothers with COVID-19 is 8% (4–16)

Overall

- pregnant patients present with the similar clinical characteristics of COVID-19 when compared with the general population, but they may be more asymptomatic
- Higher odds of caesarean delivery, LBW and preterm birth among pregnant patients with COVID-19 suggest a possible association between COVID-19 infection and pregnancy complications
- Low risk of vertical transmission is present, and SARS-CoV-2 can be detected in all conception products, particularly placenta and breast milk
- Interpretations of these results should be done cautiously due to the heterogeneity between studies

RESEARCH LETTER

Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19

- US hospitalization data
- April 1 – November 23, 2020
- Without COVID-19 (n = 400,066)
- With COVID-19 (n = 6,380)

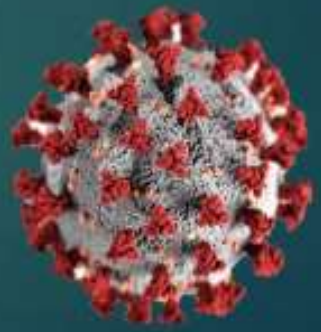
JAMA Internal Medicine Published online January 15, 2021

Results:

Table 2. In-Hospital Outcomes of Pregnant Women Giving Birth According to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Status

Outcome	No. (%) Without COVID-19 (n = 400 066)	No. (%) With COVID-19 (n = 6380)	*P* value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)[a]
Cesarean delivery	109 865 (27.5)	1847 (28.9)	.01	1.08 (1.02-1.14)	1.07 (1.02-1.13)
Preterm labor	16 137 (4.0)	332 (5.2)	<.001	1.31 (1.17-1.46)	1.19 (1.06-1.33)
Preterm birth[b]	23 234 (5.8)	459 (7.2)	<.001	1.26 (1.14-1.38)	1.17 (1.06-1.29)
Stillbirth	1289 (0.3)	34 (0.5)	.003	1.66 (1.18-2.33)	1.23 (0.87-1.75)
Preeclampsia	27 078 (6.8)	564 (8.8)	<.001	1.36 (1.22-1.46)	1.21 (1.11-1.33)
Eclampsia	288 (0.1)	8 (0.1)	.12	1.74 (0.86-3.52)	1.56 (0.77-3.16)
HELLP syndrome	989 (0.2)	33 (0.5)	<.001	2.10 (1.48-2.97)	1.96 (1.36-2.81)
Myocardial infarction	18 (0.0)	8 (0.1)	<.001	27.90 (12.13-64.20)	30.89 (12.56-75.99)
Stroke	14 (0.0)	0	.64	NA	NA
VTE	268 (0.1)	15 (0.2)	<.001	3.52 (2.09-5.92)	3.43 (2.01-5.82)
Thrombotic event[c]	300 (0.1)	22 (0.3)	<.001	4.61 (2.99-7.11)	4.47 (2.87-6.96)
Intensive care	1747 (0.4)	212 (3.3)	<.001	7.84 (6.78-9.06)	6.47 (5.55-7.55)
Mechanical ventilation	212 (0.1)	86 (1.3)	<.001	25.77 (20.03-33.15)	23.70 (17.95-31.29)
Renal replacement therapy	238 (0.1)	12 (0.2)	<.001	NA	NA
Chest imaging[d]	4122 (1.0)	748 (11.7)	<.001	NA	NA
Discharge disposition					
Home	398 388 (99.6)	6309 (98.9)	<.001	NA	NA
Postacute care	197 (0.0)	13 (0.2)		NA	NA
Death	20 (0.0)	9 (0.1)		28.26 (12.86-62.08)	26.07 (11.26-60.38)
Hospice	74 (0.0)	1 (0.0)		NA	NA
Other	1387 (0.3)	48 (0.8)		NA	NA
Length of stay, mean, d	2.4 (2.5)	2.8 (3.4)	<.001	NA	NA
Length of stay, category, d			<.001	NA	NA
≤2	267 177 (66.8)	4099 (64.3)		NA	NA
3	91 690 (22.9)	1387 (21.7)		NA	NA
>3	41 199 (10.3)	894 (14.0)		NA	NA

Breast feeding



Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Patrick C. K. Tam,[1] Kathleen M. Ly,[1] Max L. Kernich,[1,2] Nicola Spurrier,[3,4] Diana Lawrence,[5] David L. Gordon,[1,2,6] and Emily C. Tucker[5]

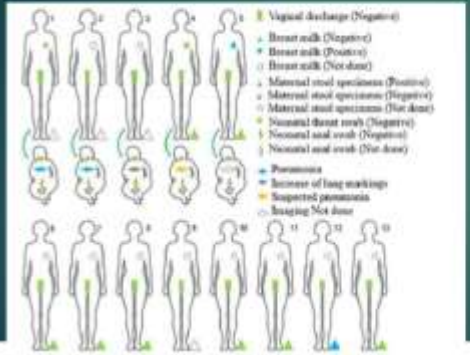
Australia

Clin Infect Dis 2020 May 30;ciaa673. doi: 10.1093/cid/ciaa673

Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding

Y Wu,[a,*] C Liu,[b,*] L Dong,[c,*] C Zhang,[b,*] Y Chen,[d] J Liu,[c,f] C Zhang,[c] C Duan,[c] H Zhang,[c] BW Mol,[e] C-L Dennis,[f] T Yin,[c] J Yang,[c] H Huang[a]

China



Vaginal secretion: All negative

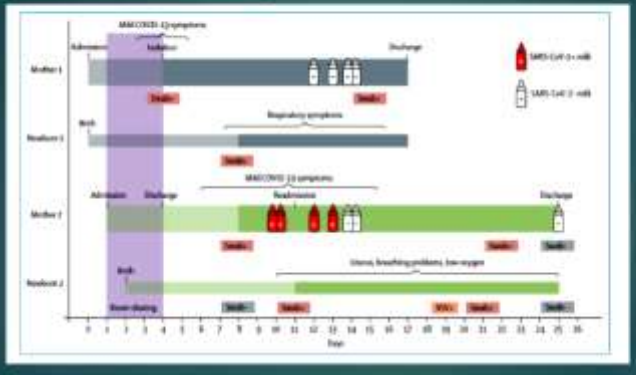
Stool: 1/13 positive

Breast milk: 1/3 positive on D1

BJOG 2020;
https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276.

Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk

Lancet 2020;395(10239),6–12 June:1757-1758.



Germany

Breastfeeding and COVID-19

Scientific brief
29 May 2020

World Health Organization

Review of the evidence

A total of 46 mother-infant dyads had breastmilk samples tested for COVID-19. All mothers had COVID-19, while 13 infants tested COVID 19 positive. Breastmilk samples from 43 mothers were COVID 19 virus negative while samples of 3 mothers tested positive by RT-PCR for viral particles. Among the 3 infants whose mother's breastmilk tested positive for virus particles, one infant tested positive for COVID 19 but infant feeding practices were not reported; of the two other infants, one was breastfed and the other newborn was fed expressed breast milk after viral RNA particles were no longer detected and both were negative for COVID 19 virus.

A preprint article reported secretory immunoglobulin A (IgA) immune response against the COVID-19 virus found in 12 of 15 breastmilk samples from mothers with COVID-19 (Fox A, et al., in press). The implications of this finding on the effect, duration and protection against COVID-19 for the child was not addressed.

Conclusion

At present, data are not sufficient to conclude vertical transmission of COVID-19 through breastfeeding

การดูแลทารกแรกเกิดและการให้นมบุตร

องค์กรวิชาชีพส่วนใหญ่ เช่น WHO, SOGC, RCOG, RANZCOG สมาคมกุมารแพทย์ของแคนาดารวมทั้งอิตาลีและประเทศส่วนใหญ่ในยุโรป แนะนำว่า

- ควรตรวจหาเชื้อในทารกด้วยการทำ nasal swab และ แยกทารกออกจากทารกอื่น ๆ
- กรณีมารดาติดเชื้อหรือสงสัยจะติดเชื้อที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ ให้อยู่กับบุตร มี skin-to-skin contact และดูดนมจากเต้านมได้ เนื่องจากประโยชน์ของการให้นมมารดาทั้งระยะสั้นและระยะยาวมีมากกว่าความเสี่ยงที่ทารกจะติดเชื้อ แต่มารดาต้องสวม mask ล้างมือด้วยสบู่หรือแอลกอฮอล์เจล หลีกเลี่ยงการไอหรือจามขณะให้นมบุตร

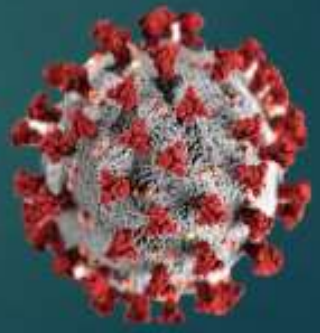
การดูแลทารกแรกเกิดและการให้นมบุตร

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) แนะนำให้แยกมารดาและบุตรออกจากกันชั่วคราว เพื่อป้องกันการติดเชื้อไปสู่ทารกจนกว่าผลการตรวจเชื้อในมารดาจะเป็นลบ การแยกนี้สามารถทำได้หลายวิธี เช่น อยู่คนละห้อง จัดเตียงมารดาให้ห่างจากเตียงทารกตั้งแต่ 6 ฟุตขึ้นไป
- การให้นมบุตร ให้ปั๊มน้ำนมแล้วให้ญาติที่ไม่ติดเชื้อนำไปเลี้ยงบุตรได้ โดยต้องระวังเรื่องการล้างมือ การทำความสะอาดอุปกรณ์อย่างเคร่งครัดขณะที่ปั๊มนมและป้อนนม

สรุปคำแนะนำ: ควรให้คำปรึกษาแก่มารดาถึงทางเลือกในการให้นมบุตร ข้อดี ข้อเสีย และความเสี่ยงต่าง ๆ ก่อนตัดสินใจว่า จะให้นมบุตรแบบใด

Newborn care	China	Italy, EU	CDC, ACOG	WHO	RCOG	RTCOG, RTCP, DOH
Date issued	26/3/2020	30/3/2020	5/5/2020	29/5/2020	4/6/2020	06/2020
Separation	Yes, 14 D	No	Choice	No	No	Choice
Direct breast feeding	No	Yes	Choice	Yes	Yes	Yes
Breast pump	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pasteurized donor human milk	Yes	Yes	Yes	Yes	Not mention	Not mention

Management of Covid-19 in Pregnancy



In labour management

- คัดกรอง แบ่งกลุ่มเสี่ยง เหมือนคนไม่ท้องทั่วไป
- ประเมินการคลอด เท่าที่จำเป็น ชั่ง risk กับ benefit
- ไม่จำเป็นต้อง C/S ทุกรายเพราะเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายเชื้อไปในสถานที่อื่นๆ แต่อาจตัดสินใจ C/S เร็วว่าทั่วไปเพื่อลดความเสี่ยงต่อการคลอดที่ยืดเยื้อและควบคุมการแพร่เชื้อได้ยาก
- คลอดใน negative pressure room (ถ้ามี), PPE
- ต้องทำ pain management ให้คนไข้ดีๆ เพราะ การเจ็บท้องคลอดอาจทำให้ aerosal generate ได้ และจะเป็นการกระจายเชื้อ
- การพิจารณารักษา condition ของ covid ให้ร่วมดูแลโดย อายุรแพทย์ หรือ แพทย์ทาง ID
- อาจพิจารณาให้ยา Remdesivir(พอจะมีข้อมูลบ้าง) ในรายปอดอักเสบ หรือ Favipiravir (เป็น teratogen) ให้ชั่ง risk กับ benefit แต่ละราย
- กุมารแพทย์รับเด็กเพื่อประสิทธิภาพในการดูแลทารกและลดความเสี่ยงในการ contaminate

การตรวจกรองในหญิงตั้งครรภ์ที่มาคลอดทุกราย

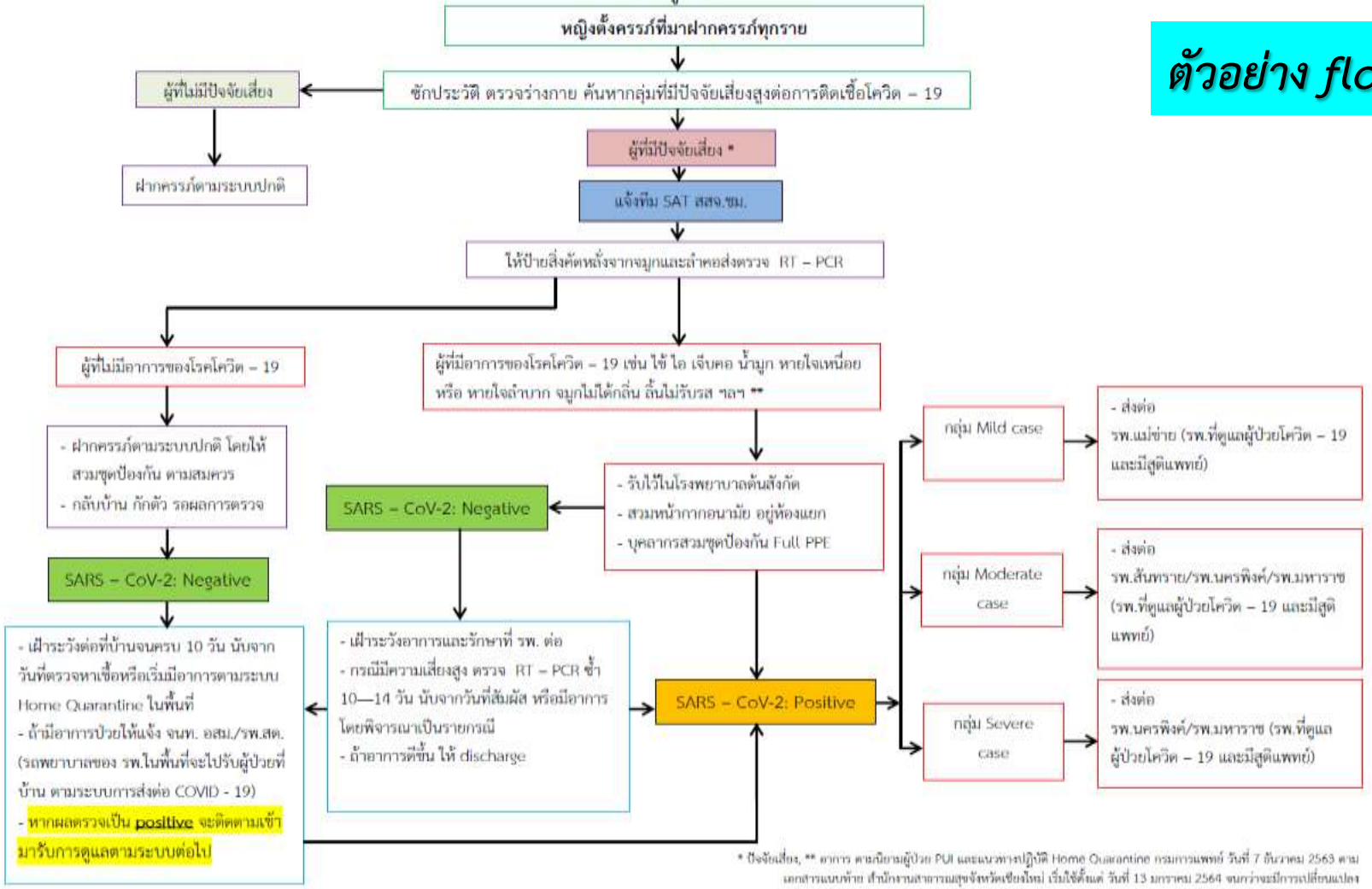
- @ Tokyo Japan พบเชื้อในคนที่ไม่มีอาการ **3.8 %**
- @ New York, USA พบเชื้อจากการทำ nasopharyngeal swab **13.3 - 13.5 %** แต่ก็ไม่มีอาการ
- สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีรายงานว่าพบเชื้อจากการตรวจแบบทุกรายนี้ (เดิม)จึงไม่ได้แนะนำให้ตรวจ
- ปัจจุบันส่วนมากให้ความเห็นว่าถ้าตรวจทุกรายที่มาคลอดได้ก็จะดี(ขึ้นกับปัจจัยหลายด้าน) ถ้าไม่ได้ให้ตรวจทุกรายที่เสี่ยงสูง

ประเด็นของหญิงตั้งครรภ์

- มาฝากครรภ์เฉยๆ หรือ เจ็บครรภ์คลอดมา
- อายุครรภ์อยู่ระยะใด viable หรือ non-viable stage
- ความเสี่ยงทางสูติกรรมมีกี่มากน้อย high or low risk pregnancy
- เป็นผู้สัมผัสเสี่ยงสูงหรือเสี่ยงต่ำหรือไม่แน่นอน
- รพ.หรือ สถานบริการที่ไปรับบริการ อยู่ระดับใด มีสูติแพทย์หรือไม่ ความพร้อมของทรัพยากร

ตัวอย่าง flow ๑

แผนภูมิที่ 1



* ปัจจัยเสี่ยง, ** อาการ ตามนิยามผู้ป่วย PUI และแนวทางปฏิบัติ Home Quarantine กรมการแพทย์ วันที่ 7 ธันวาคม 2563 ตามเอกสารแนบท้าย สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ เริ่มใช้ตั้งแต่ วันที่ 13 มกราคม 2564 จนกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง

ตัวอย่าง flow ๒

แผนภูมิที่ 2

การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด – 19

ให้พิจารณาการดูแลร่วมกันระหว่างสูติแพทย์/อายุรแพทย์/แพทย์โรคติดเชื้อ/กุมารแพทย์/วิสัญญีแพทย์ ตามบริบท

การดูแลหญิงตั้งครรภ์

- วัดไข้ ชีพจร ความดันโลหิต การหายใจ ให้ระดับ O_2Sat ที่ > 95% PCO_2 27-32 mmHg Chest imaging (CT or CXR)
- ถ้าจำเป็น ให้ยากระตุ้นความสมบูรณ์ของปอดทารกได้ โดยลงความเห็นร่วมกับอายุรแพทย์ที่ร่วมรักษา
- ให้ยาปฏิชีวนะได้ (ขึ้นกับข้อบ่งชี้อื่นๆ)
- สามารถเลือกใช้ Remdesivir ในรายที่มีปอดอักเสบ(มีข้อมูลอยู่บ้าง) ส่วน Favipiravir มี teratogenic effect และมีข้อมูลน้อยในแม่ ทั้งนี้ให้ชั่ง risk กับ benefit ในแต่ละราย

การเฝ้าระวังทารกในครรภ์

- ฟังเสียงหัวใจทารกวันละ 1 ครั้งหรือให้บันทึกการดิ้นของทารกในครรภ์ หากอยู่ในช่วง viable stage ให้พิจารณา on EFM

ตรวจครั้งที่ 2 ในวันที่ 10-14 นับจากวันที่เริ่มป่วยหรือวันที่ผลตรวจเชื้อ Positive หากผลตรวจเป็น Negative ฝากครรภ์ต่อปกติ

เมื่อมีอาการดังต่อไปนี้ มากกว่า 1 ข้อหรือตามความเห็นทีมแพทย์ผู้ดูแล ให้ย้ายเข้า ICU (หรือส่งต่อตาม flow 1)

1. **ความดัน Systolic ต่ำกว่า 100 mmHg**
2. **หายใจเร็วกว่า 22 ครั้งต่อนาที**
3. **Glasgow Coma Score ต่ำกว่า 15**

ถ้ามี Septic shock, Organ Failure หรือ Fetal Distress

อายุครรภ์น้อยกว่า 24 สัปดาห์ ยุติการตั้งครรภ์โดยคำนึงถึงอาการของมารดา และ พิจารณาเป็นรายบุคคล

อายุครรภ์มากกว่า 24 สัปดาห์ พิจารณาให้คลอด โดยแนะนำให้ผ่าท้องทำคลอด เพื่อให้การช่วยชีวิตมารดามีประสิทธิภาพมากขึ้น(กรณีจำเป็น)

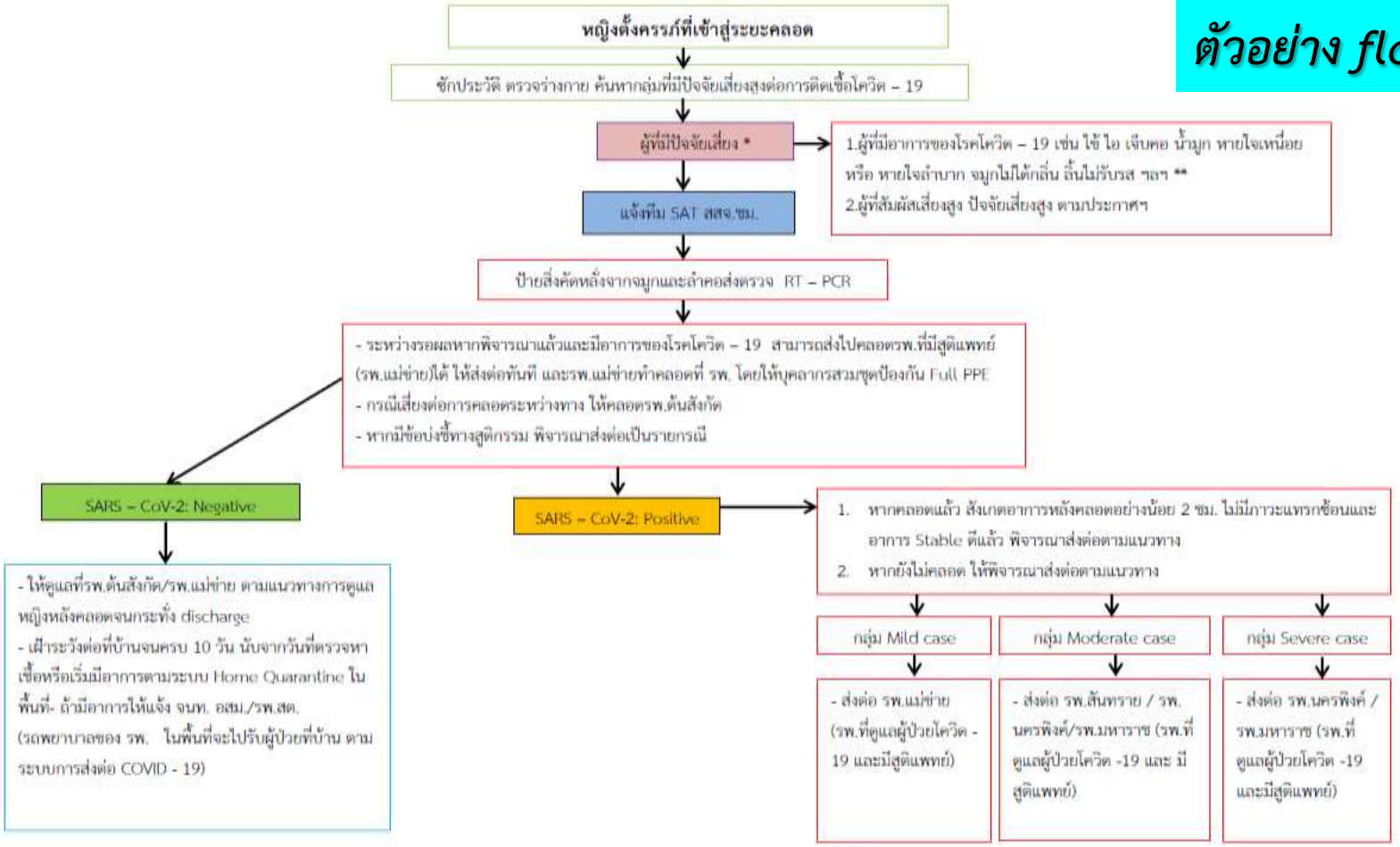
→ ดูแลทารกหลังคลอดตามแนวทางการดูแลผู้ป่วย COVID – 19 (แผนภูมิที่ 4)

1. ถ้ายังไม่ถึงกำหนดคลอด หรือข้อบ่งชี้ในการให้คลอด ให้รักษาตามอาการของมารดา
2. ถ้ามีอาการเจ็บครรภ์คลอดให้ดำเนินการตาม flow ที่ 3
3. กรณีที่มารดาอาการไม่หนักให้คลอดทางช่องคลอดได้ พิจารณาผ่าท้องทำคลอดตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ หรือข้อตกลงของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของทั้งผู้ป่วย บุคลากร และข้อจำกัดด้านทรัพยากร โดยอาจจะพิจารณาเร็วกว่าทั่วไปได้

สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ เริ่มใช้ตั้งแต่ วันที่ 13 มกราคม 2564 จนกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง

ตัวอย่าง flow ๓

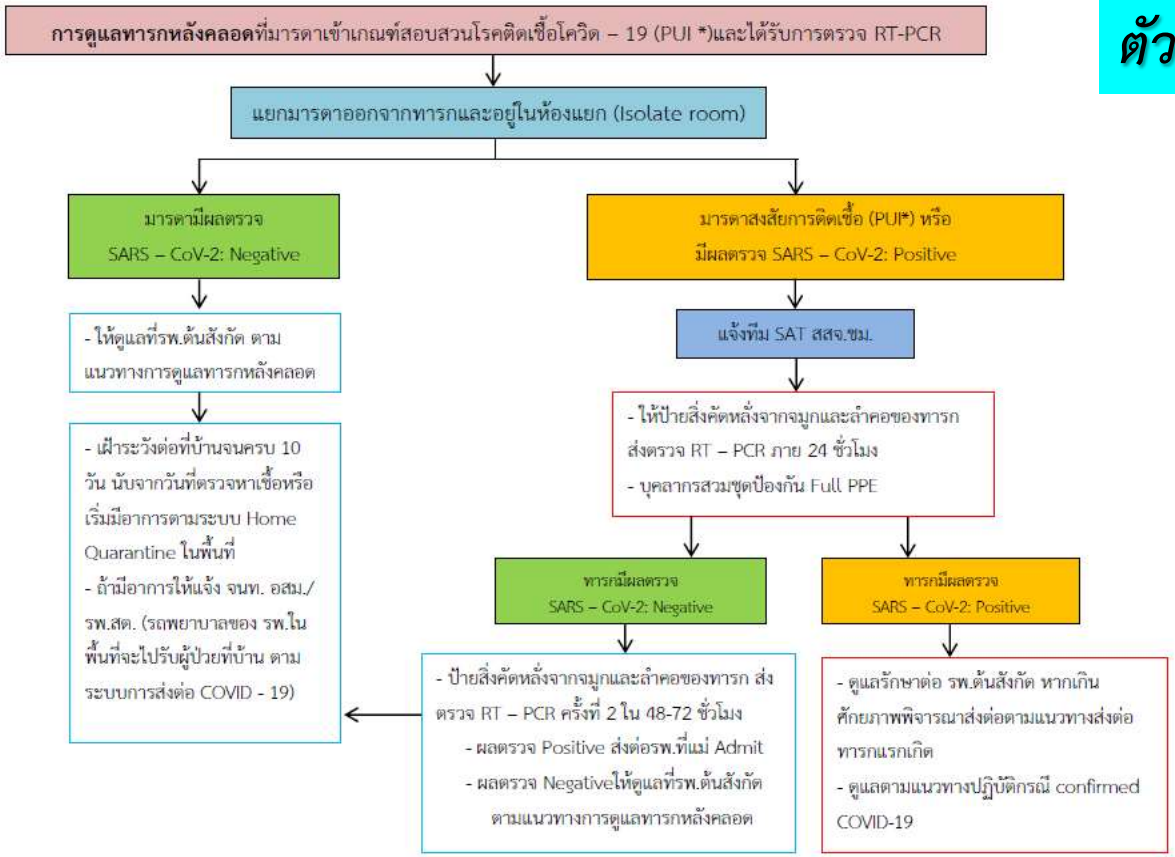
แผนภูมิที่ 3



* ปัจจัยเสี่ยง, ** อาการ ตามนิยามผู้ป่วย PUI และแนวทางปฏิบัติ Home Quarantine กรมการแพทย์ วันที่ 7 ธันวาคม 2563 ตามเอกสารแนบท้าย สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ เริ่มใช้ตั้งแต่ วันที่ 13 มกราคม 2564 จนกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง

แผนภูมิที่ 4

ตัวอย่าง flow ๔



* อาการ ตามนิยามผู้ป่วย PUI และแนวทางปฏิบัติ Home Quarantine กรมการแพทย์ วันที่ 7 ธันวาคม 2563 ตามเอกสารแนบท้าย สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ เริ่มใช้ตั้งแต่ วันที่ 13 มกราคม 2564 จนกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง

Process Management

Process	Process Requirement	Process Design	Measure
Screening			
Care flow • Contact point • Transfer In-Out • LR ,OR, RR, PP • Newborn unit			
Prevention mode			
Treatment mode			
Discharge plan			

Thank you : Covid-19

รศ.นพ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

MFM, Dept. OB&GYN, FOM, CMU