

Slovenska priporočila pri okužbi s parvovirusom B19 v nosečnosti

Slovenian recommendations for parvovirus B19 infection in pregnancy

Nina Osvald Avguštin,¹ Barbara Šajina Stritar,¹ Faris Mujezinović,² Tanja Premru-Sršen¹

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

² Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Tanja Premru Sršen, e: tanja.premru@gmail.com

Ključne besede:

erythema infectiosum; anemija pri plodu; fetalna smrt; neimunski fetalni hidrops (NIFH); intrauterina transfuzija (IUT)

Key words:

erythema infectiosum; fetal anemia; fetal death; non-immune hydrops fetalis (NIFH); intrauterine transfusion (IUT)

Prispelo: 12. 5. 2017

Sprejeto: 25. 10. 2017

Priporočila je sprejelo Zdrženje za perinatalno medicino SZD dne 2. 2. 2017 in GSS SZD dne 14. 3. 2017.

Izvleček

Parvovirus B19 (B19V) povzroča pri otrocih in mlajših odraslih večinoma blago bolezen erythema infectiosum ali peto otroško bolezen. V nosečnosti se virus v 33–51 % lahko prenese na plod, pri katerem lahko zaradi inhibicije eritropoeze povzroči hudo anemijo, neimunski fetalni hidrops ali fetalno smrt. Vpliva tudi na srčno mišico, centralni živčni sistem in kosti ter najverjetneje lahko povzroči tudi kasnejši zastoj v nevrološkem razvoju pri otrocih. Ocenjujejo, da je 25–45 % nosečnic seronegativnih, zato je možnost sveže okužbe v nosečnosti velika. Okužbo z B19V pri nosečnici ugotavljamo z določanjem specifičnih IgM in IgG protiteles in v dvomu z določanjem virusne DNA z metodo PCR. Pri plodu okužbo z B19V zanesljivo ugotavljamo z določanjem virusne DNA v plodovnici. Pri sumu na okužbo pri plodu ali potrjeni okužbi plod tedensko ultrazvočno spremljamo v terciarnem centru. Ob prvih znakih anemije ali hidropsa pri plodu plod zdravimo z intrauterino transfuzijo. Za preprečevanje sveže okužbe z B19V v nosečnosti je potrebno o tveganjih za plod ozaveščati ženske in zdravstvene delavce. V prispevku so objavljena priporočila za obravnavo nosečnic s tveganjem za okužbo, s sumom na okužbo ali potrjeno okužbo z B19V.

Abstract

Parvovirus B19 (B19V) causes a mild disease called erythema infectiosum, also known as the fifth disease that affects mostly children and young adults. The virus can be transferred to the fetus during pregnancy in 31 to 51 % of the cases and can cause severe anaemia, non-immune hydrops fetalis or fetal death due to inhibition of erythropoiesis. It also affects the heart muscle, central nervous system, bones, and most likely can cause a subsequent arrest in children's neurological development. It is estimated that 25–45 % of pregnant women are seronegative with a high risk of infection during pregnancy. A B19V infection in pregnant women is determined by detecting specific IgM and IgG antibodies, and in case of doubt, by using PCR method to detect viral DNA. Fetal infection with B19V is confirmed by detecting viral DNA in the amniotic fluid. In the case of either a suspected or confirmed fetal infection we monitor the fetus by ultrasound screening in a tertiary centre. We treat the fetus with an intrauterine transfusion at the first signs of anaemia or hydrops. To prevent fresh infections with B19V during pregnancy we should raise awareness amongst women and healthcare workers about the risks it poses for the fetus. The recommendations for management of women who are exposed to, are at risk of developing, or have developed B19V infection in pregnancy are published in this article.

Citirajte kot/Cite as: Osvald Avguštin N, Šajina Stritar B, Mujezinović F, Premru Sršen T. Slovenska priporočila pri okužbi s parvovirusom B19 v nosečnosti. Zdrav Vestn. 2018;87(1–2):91–101.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2618

1. Namen

Namen priporočil je predstaviti tveganja za plod ob sveži okužbi nosečnice s parvovirusom B19 in kako ravnati ob sumu ali dokazani okužbi v nosečnosti.

2. Ozadje

Humani parvovirus B19 (B19V) je leta 1975 odkril in o svojem odkritju poročal v Lancetu Cossart s sod. (1). Preteklo je še celo desetletje, preden so B19V povezali z večinoma blago boleznijo erythema infectiosum, znano kot peta otroška bolezen, za katero zbolijo večinoma otroci in mlajši odrasli (2). Pri bolniku se pojavi značilen izpuščaj po licih, ki spominja na rdečico po klofuti. Pri 10 % otrok in 80 % odraslih žensk se pojavi tudi bolečina v sklepih, pri katerih so iz sinovijske tekočine osamili delce virusa (3,4). Oba simptoma sovpadata s pojavom protiteles IgM, kar nakazuje na imunski mehanizem pojava obeh (56). B19V je močan inhibitor eritropoeze, kar lahko povzroči dodatne zaplete. Pri ljudeh s predhodno motnjo v eritropoezi lahko povzroči hudo aplastično krizo (5). Pri nosečnici se okužba lahko prenese na plod. Okužba pa lahko pri plodu pusti tudi trajne posledice (6).

2.1. Patogeneza

Celični receptorji za B19V se nahajajo na eritroidnih progenitorskih celicah, kot so eritroblasti in megakariociti, zato je virus močan inhibitor hematopoeze. Receptorji se nahajajo tudi na eritrocitih, sinovijskih celicah, v placenti, plodovem miokardu in na endotelnih celicah (7,8). Razmnoževanje virusa je omejeno na eritroidne progenitorske celice, kar povzroči toksično okvaro celice in sproži apoptozo (9-11). Ob okužbi viremija v krvi nosečnice doseže vrh približno v enem

tednu. Simptomi, kot so eritem, blago povečana telesna temperatura, bolečine v sklepih in glavobol, se pojavijo približno 10–14 dni po okužbi pri približno 50 % okuženih nosečnic. Do vertikalnega prenosa okužbe z nosečnice na plod pride v enem do treh tednih po okužbi nosečnice. Tveganje za okužbo ploda je največje v času, ko se pojavijo protitelesa IgM v serumu nosečnice, kar je prevedoma v času največje viremije, tj. približno 7. dan po okužbi (12). Okužba pri plodu se večinoma razreši spontano brez posledic, lahko pa vodi v resne zaplete, kot sta neimunski fetalni hidrops (NIFH) in fetalna smrt. Zapleti pri plodu so posledica okužbe in lize eritroidnih progenitorskih celic z inhibicijo eritropoeze ter okužbe posteljice in miokarda (13,14).

2.2. Klinična slika okužbe pri plodu

Okužba s parvovirusom B19 se lahko pri plodu kaže s fetalno smrtjo, NIFH zaradi hude anemije, trombocitopenijo, hiperehogenim črevesjem, miokarditisom in z okvaro centralnega živčnega sistema. Možne so tudi kostne spremembe (29). Okužba lahko v 60 % poteka brez kliničnih znakov (27,30). Pri okužbi nosečnice brez simptomov je interval med verjetno okužbo nosečnice in pojavom znakov okužbe pri plodu lahko dolg 3–15 tednov. Znake okužbe pri plodu lahko ultrazvočno ugotovimo med 17. in 33. tednom gestacije ne glede na gestacijsko starost ob času okužbe nosečnice (27).

2.2.1. Fetalna smrt

Plod v maternici najpogosteje umre med 20. in 24. tednom gestacije, opisane pa so tudi zgodnje fetalne smrti v 10. tednu in pozne v 41. tednu gestacije (22). Plod lahko umre tudi brez znakov NIFH

in inhibicije eritropoeze (31). Pri pozitivnih protitelesih IgM proti B19V v serumu nosečnice je tveganje za fetalno smrt 1,7-krat večje (32).

2.2.2. Neimunski fetalni hidrops

Opazovano tveganje za NIFH zaradi okužbe z B19V je 3,9–11,9 % (22,27). Vzrok za nastanek NIFH je huda anemija, ki vodi v srčno odpoved. Anemija se najpogosteje pojavi v času hematopoeze v jetrih med 8. in 20. tednom gestacije (33), ker je v tem obdobju življenjska doba eritrocitov krajša kot v času hematopoeze v kostnem mozgu in vranici (7). Interval med okužbo z B19V in pojavom NIFH je običajno 2–6 tednov (33), lahko 10–12 tednov (34), izjemoma tudi 20 tednov (35). Največja incidenca NIHF zaradi B19V je med 17. in 24. tednom gestacije (23). Pri ultrazvočni preiskavi opazimo znake hidropsa z ascitesom, kardiomegalijo in perikardialnim izlivom. V napredovali fazi se razvije generalizirani edem in debela edematska posteljica. Slednja je, najverjetneje zaradi perfuzijskih motenj v njej, vzrok za razvoj preeklampsiji podobnega stanja pri nosečnici z edemi, hipertenzijo in proteinurijo. Stanje imenujemo sindrom ogledala (*angl.* mirror syndrome), ker so znaki pri nosečnici odsev znakov pri plodu (21,36).

2.2.3. Trombocitopenija

Pri plodu z anemijo in NIHF zaradi okužbe z B19V se lahko razvije tudi zmerna do huda trombocitopenija. Haan in sod. so opisali trombocitopenijo z manj kot $50 \times 10^9/l$ trombocitov tik pred intrauterino transfuzijo pri 14–30 plodovih (46 %), okuženih z B19V (37). Pri nobenem od teh plodov niso opazili prenatalne krvavitve.

2.2.4. Nevrološke posledice

B19V lahko pri plodu in novorojenčku povzroči nevrološke zaplete, kot so encefalopatije, nepravilnosti v migraciji nevronov, motnje giracije in neonatalni encefalitis (38–40). Manj je znano o dolgoročnih nevroloških posledicah. Objavljeni sta bili le dve manjši raziskavi. V raziskavi 20 preživelih otrok po intrauterini transfuziji zaradi NIFH po okužbi z B19V so poročali o dobri napovedi izida glede nevrološkega razvoja pri vseh, vendar se je pri sledenju izgubilo 35 % otrok (41). V drugi raziskavi so pri treh od 28 (11 %) otrok, starih od 1,5–13 let, ki so prejeli intrauterino transfuzijo zaradi anemije pri plodu po okužbi z B19V, ugotovili motnje v nevrološkem razvoju (42,43). Pri enem se je razvila cerebralna paraliza, pri dveh pa so opazovali samo hud zaostanek v nevrološkem razvoju. Nepravilnosti v razvoju centralnega živčnega sistema so lahko posledica hipoksično-ishemične poškodbe možganov zaradi hude anemije in NIFH.

2.2.5. Obolevnost otrok

Pri 1.095 otrocih v danski raziskavi s povprečno starostjo 9,2 let, ki so se rodili materam s svežo okužbo z B19V v nosečnosti, niso opazili povečanega tveganja za 19 od 20 bolezni, ki so jih opazovali (44). Opazili pa so 6-krat večje tveganje za nastanek raka centralnega živčnega sistema, čeprav je bilo število otrok majhno.

2.3. Epidemiologija

Okužba z B19V je pogosta in razširjena po vsem svetu. Virus se prenaša večinoma kapljično, lahko pa tudi s krvjo in krvnimi pripravki ter vertikalno z nosečnice na plod (6). Vertikalnega prenosa okužbe z nosečnice na plod ni, če ima nosečnica ob času izpostavljenosti virusu pridobljeno odpornost, torej ima

v serumu prisotna protitelesa IgG proti B19V, ki naj bi zagotavljala doživljensko zaščito pred novo okužbo. Epidemije zaradi B19V se pojavljajo na 4 leta, vrh pojavljanja okužbe pa je pozno pomladi (15). Seroprevalenca protiteles IgG proti B19V v populaciji je od 2–15 % pri otrocih, starih ena do pet let, 15–60 % pri otrocih starih od 16–19 let, 30–60 % pri odraslih in več kot 85 % pri starostnikih (16). Seroprevalenca med ženskami v reproduktivnem obdobju se ocenjuje na 66 % in je večja pri ženskah (73–89 %), ki delajo z otroki, in pri ženskah z otroki (81 %) (17,18). Ocenjujejo, da je 25–45 % nosečnic seronegativnih, kar pomeni, da obstaja tveganje za svežo okužbo v nosečnosti pri dokajšnjem deležu nosečnic (17). Ocenjena incidenca sveže okužbe z B19V v nosečnosti je 1–2 % v endemičnem obdobju, le-ta pa se poveča na več kot 10 % v času epidemije (19–21). Okužba se z nosečnice na plod prenesse v 32–51 % (17–33 %) primerov, tveganje za zaplete pri plodu pa je približno 10 % (7,22–24,56). Tveganje za zaplete pri plodu je večje, če do okužbe pride pred 22. tednom nosečnosti (25–27) in pada z gestacijsko starostjo ploda, verjetno zaradi pasivnega prehoda materinih protiteles po 25. tednu gestacije, ki kasneje zaščitijo plod (6,28).

V slovensko retrospektivno raziskavo je bilo vključenih 34 nosečnic v letih 2011 in 2012, pri katerih je bilo s serologijo in/ali PCR na virusno DNK dokazana okužba s parvovirusom B19 (45). Najpogosteje je prišlo do okužbe v 1. trimesečju. Večina je imela ugoden izid nosečnosti z rojstvom zdravega otroka (28/34). Do neugodnega izida je prišlo v 3 primerih; v enem primeru je bil ugotovljen hidrops ploda in slabo stanje matere, v enem intrauterina smrt ploda v 18. tednu gestacije in v enem cistična formacija v trebuhu, zaradi katere je bila nosečnost prekinjena. V enem primeru

je bila ugotovljena anemija pri plodu, zaradi katere je bila potrebna intrauterina transfuzija. V enem primeru je bil povečan pretok skozi MCA brez IUT. V enem primeru je bila ugotovljena srčna malformacija (odprt Botallov vod in foramen ovale) in v enem primeru IUGR in oligohidramnij. Kljub večinoma zadovoljivemu izidu nosečnosti obstaja znatno tveganje za izgubo ploda in neimunski fetalni hidrops v drugem trimesečju (45).

3. Prepoznavanje in ocenjevanje dokazov

Priporočila so povzeta po SOGC (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada): Clinical practice guideline Parvovirus B19 Infection in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Practice bulletin no. 151 Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster and toxoplasmosis in pregnancy, in preglednem članku s priporočili nizozemskega univerzitetnega centra Leiden (36).

3.1. Priporočila

3.1.1. Preprečevanje okužbe z B19V pri nosečnici

Da bi se izognili boleznosti in umrljivosti plodov zaradi okužbe z B19V je naprimernejše preprečevati okužbo pri nosečnici. Cepivo proti B19V še ni razvito in ni na voljo za klinično uporabo (54). Zato so potrebni drugi preventivni ukrepi, kot je ozaveščanje žensk v reproduktivnem obdobju in zdravstvenih delavcev o tveganjih sveže okužbe v nosečnosti. V raziskavah se je namreč pokazalo, da imajo pomanjkljivo znanje o tveganjih okužb v nosečnosti ne samo ženske, temveč tudi zdravniki (55,56).

Priporočilo C 2⁺

Rutinsko presejanje nosečnic za prisotnost IgM ni potrebno.

Mnenje nacionalnega presejalnega komiteja Združenega kraljestva Velike Britanije in Severne Irske (UK NSC) je bilo, da so glede presejanja nosečnic za dovzetnost za okužbo z B19V potrebne nadaljnje raziskave glede prevalence in metod testiranja. Čeprav bi presejanje identificiralo veliko število za okužbo dovzetnih žensk. Trenutno ni enotnega načina zdravljenja ali preprečevanja za zaščito ploda (60).

Priporočilo D 4

Nosečnici svetujemo, da se izogiba možni izpostavljenosti okužbi. O odsotnosti z dela se odločamo individualno glede na poklicno izpostavljenost.

3.1.2. Diagnoza okužbe z B19V v nosečnosti

Na okužbo z B19V v nosečnosti posumimo ob stiku z obolelim, pojavu kliničnih znakov bolezni ali ob pojavu znakov pri plodu, kot sta zmanjšano plodovo gibanje ali hidrops.

Priporočilo C 2⁺

V primeru fetalnega hidropsa ali intrauterine smrti je kot del standardne diagnostične obdelave priporočljivo testiranje na okužbo s parvovirusom B19.

3.1.3. Ugotavljanje okužbe pri nosečnici

Okužba z B19V lahko poteka subklinično, zato se ne moremo zanašati samo na klinične znake značilne za bolezen.

Okužbo z B19V ugotavljamo z določanjem specifičnih IgM in IgG protiteles v serumu nosečnice (Diagram 1). IgM protitelesa lahko zaznamo 7. do 10. dan po okužbi. Vrh dosežejo med 10. in 14. dnevom in nato v naslednjih dveh do treh mesecih padajo (46). IgG protitelesa postopno naraščajo od 14. dneva po okužbi in dosežejo plato po štirih tednih (46). IgG protitelesa naj bi bila prisotna v serumu dolgo časa in naj bi zagotavljala doživljenjsko zaščito pred ponovno okužbo. V času po okužbi je približno 7 dnevno serološko okno, ko v serumu ni specifičnih protiteles, kar moramo upoštevati pri ugotavljanju okužbe (47).

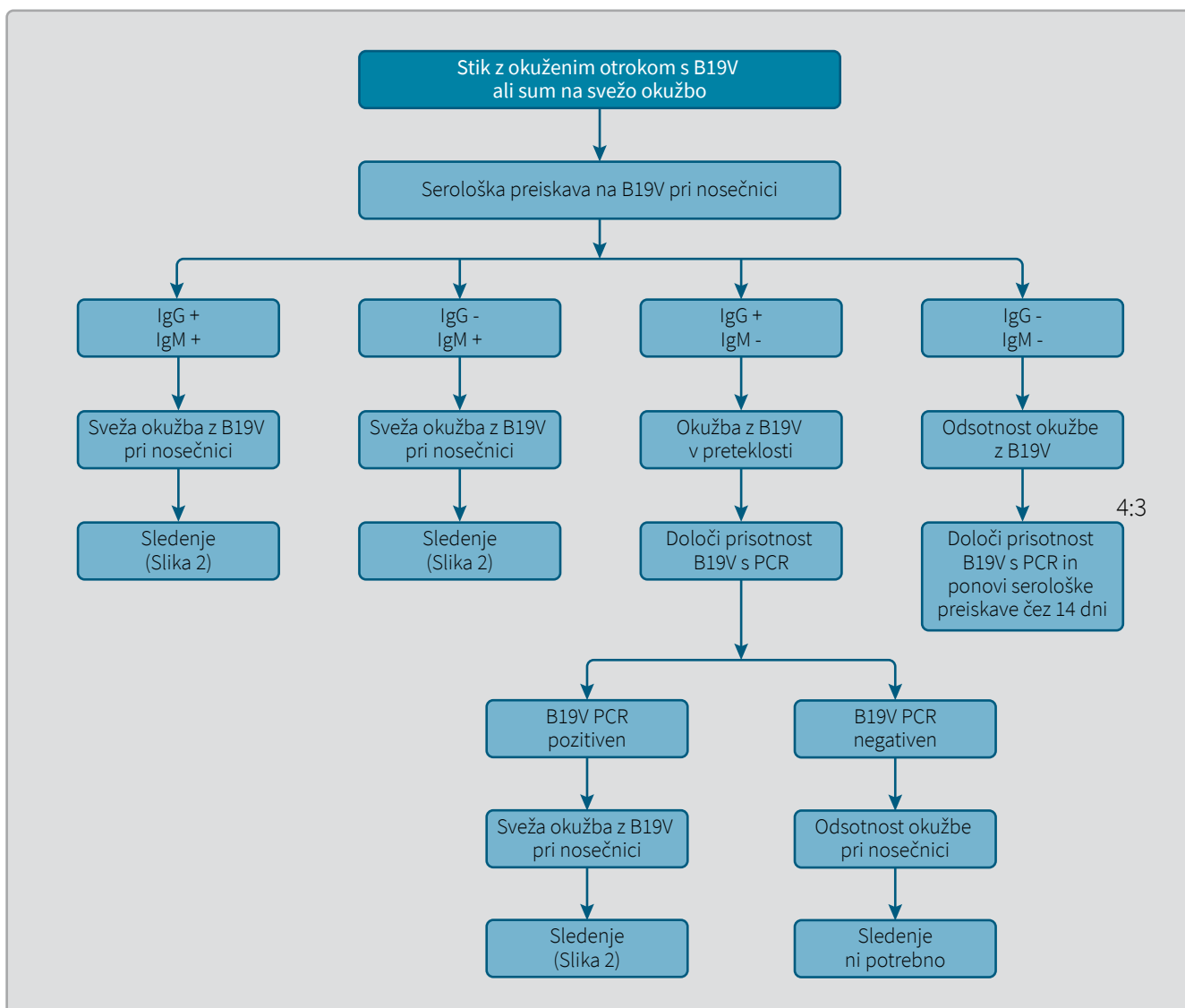
Občutljivost določanja IgM protiteles pri nosečnici med 8. in 12. tednom po okužbi je med 63–94 % (48,49), medtem ko lahko z DNA testom pravilno ugotovimo okužbo v 96 % (27). V dvomu lahko PCR analiza pomembno prispeva k natančnosti ugotavljanja okužbe pri nosečnici (50), vedeti pa moramo, da se nizka raven B19V-DNA lahko ohranja še dolgo po akutni okužbi.

Priporočilo C 2⁺

Nosečnice, ki so bile v stiku z okuženo osebo ali razvijejo znake okužbe je potrebno testirati na prisotnost protiteles, da se ugotovi, ali so dovzetne za okužbo oz. za potrditev sveže okužbe. V dvomu se določa PCR DNA B19.

Priporočilo C 2⁺

V primeru, da so prisotna protitelesa IgG, IgM in PCR B19V- DNA pa sta negativna, lahko nosečnici zagotovimo, da se ne more okužiti in da ni nevarnosti za plod.



Slika 1: Ugotavljanje okužbe z B19V pri nosečnici (36).

Priporočilo

C 2⁺

Če ni prisotnih protiteles IgG in IgM in je PCR B19V-DNA negativen ter je inkubacijska doba mimo, nosečnica ni imuna in se ni okužila.

3.1.4. Ugotavljanje okužbe pri plodu

Okužbe pri plodu z določanjem protiteles proti B19V v serumu nosečnice ali ploda ne moremo zanesljivo ugotoviti (47,50). Učinkovito jo lahko ugotovljamo z določanjem virusne DNA s PCR metodo v plodovi krvi ali plodov-

nici (50,51). Koncentracija virusne DNA v plodovnici je lahko velika in se ohranja ves čas okužbe pri plodu. Zato lahko z amniocentezo dokaj zanesljivo dokažemo okužbo pri plodu, vendar je poseg indiciran le v primerih, ko menimo, da je okužba pri plodu zelo verjetna, testi pri nosečnici in ultrazvočne preiskave pa niso prepričljivi (50-52).

3.1.5. Ugotavljanje zapletov pri plodu

Pri dokazani okužbi pri nosečnici ali sumu na njo plod ultrazvočno spremljamo. Osnovni cilj ultrazvočnih prei-

skav je ugotavljanje anemije pri plodu in NIHF. Anemijo pri plodu lahko dokaj zanesljivo ugotovimo z neinvazivnimi dopplerskimi meritvami največje hitrosti pretoka krvi v sistoli v srednjih možganskih arterijah (53).

Hidrops, ki nastane zaradi anemije, se prične z ascitesom ter s povečanjem plodovega srca z zadebelitvijo srčne stene. Nezdravljen hidrops napreduje in se kaže z edemom kože, s perikardialnim izlivom in z zadebelitvijo placente. Plevralni izliv se razvije pozno in pri anemičnem plodu navadno ni velik. Količina plodovnice je običajno normalna ali manjša, polihidramnij se le redko pojavi (26).

3.1.6. Priporočeni postopki v nosečnosti pri dokazani okužbi s parvovirusom B19 pri nosečnici

Priporočilo	D 4
Če pri nosečnici ugotovimo svežo okužbo, jo napotimo v terciarni center.	
Priporočilo	D 4
Nosečnico seznanimo s tveganjem prenosa okužbe na plod, razvojem hidropsa pri plodu ali intrauterino smrtjo. Plod spremljamo ultrazvočno na 1–2 tedna do 12 tednov, če se kažejo znaki hidropsa ali anemije pri plodu (pretok v ACM).	

Pri potrjeni okužbi z B19V pri nosečnici plod tedensko ultrazvočno spremljamo v terciarnem centru z dopplerskimi meritvami največjega pretoka krvi v sistoli v srednji možganski arteriji. Pozorni smo tudi na zgodnje znake hidropsa (Diagram 2). Plod spremljamo 12 do 20 tednov po okužbi pri nosečnici.

Priporočilo

C 2⁺

V primeru hidropsa ali anemije je indicirana intrauterina transfuzija.

Pri prvih znakih anemije ali hidropsa plod zdravimo z intrauterino transfuzijo (IUT). S pravočasno IUT lahko preprečimo fetalno smrt. Za izboljšanje plodovega stanja navadno zadošča že ena IUT. Po IUT lahko preteče tudi več tednov, preden znaki hidropsa postopno izginejo.

Pomen trombocitopenije pri plodu ni povsem razjasnen. Čeprav lahko intrauterino transfuzijo trombocitov opravimo dokaj varno, pa je pri anemičnem plodu, ki ima lahko prizadeto tudi srce, potrebno paziti, da plod ne obremenimo s preveliko količino transfundiranih krvnih pripravkov in dodatno poslabšamo stanje zaradi popuščanja srca.

Priporočilo

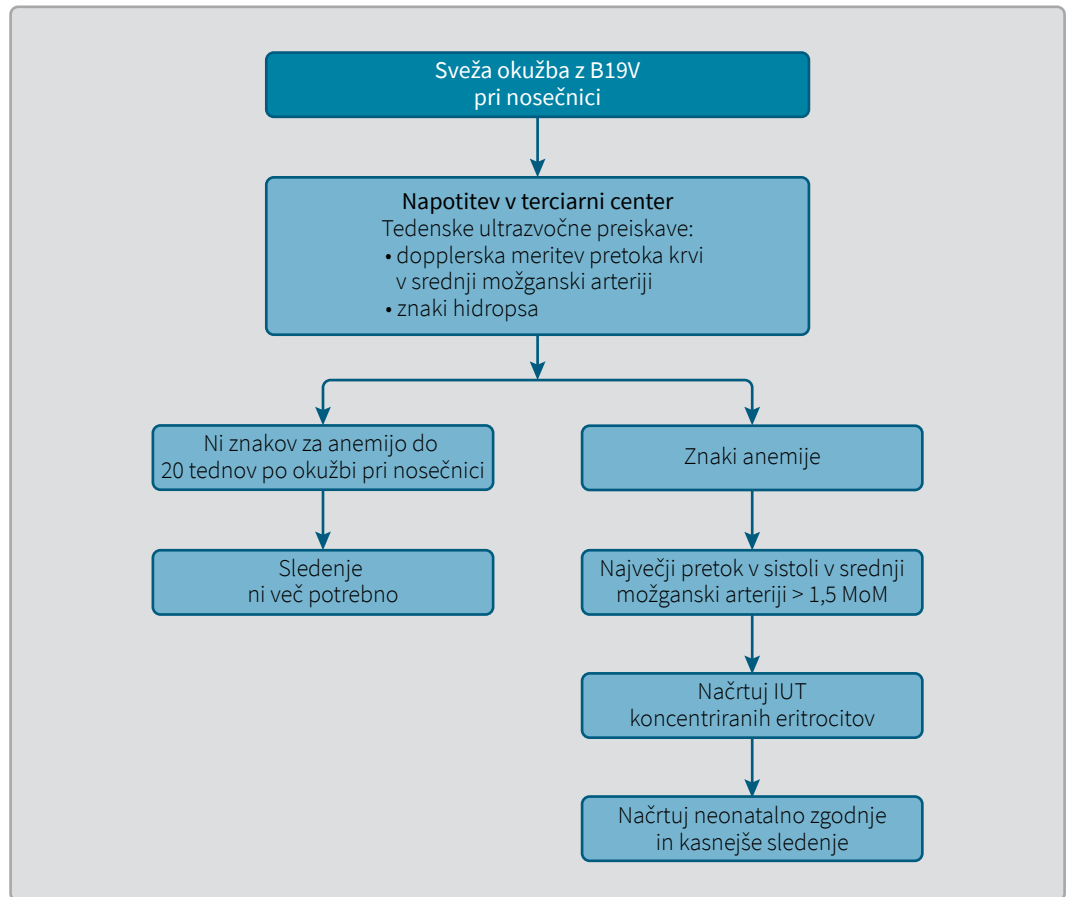
D 4

Če je nosečnost blizu roka poroda, načrtujemo porod, ki naj bo v primeru hidropičnega ali anemičnega novorojenčka v centru, ki ima Enoto za intenzivno nego in terapijo novorojencev. Uporaba kortikosteroidov za pospeševanje dozorevanja plodovih pljuč ni kontraindicirano.

4. Zaključek

Nosečnico, pri kateri bi lahko prišlo do okužbe z B19V ali ima znake za okužbo, napotimo na serološko testiranje. V primeru, da izvidi potrdijo svežo okužbo, jo napotimo v terciarni center, kjer plod spremljamo ultrazvočno na 1–2 tedna do 12 tednov po okužbi. Ob znakih anemije ali hidropsa pri plodu plod zdravimo z intrauterino transfuzijo. V

Slika 2: Postopki pri sveži okužbi s B19V pri nosečnici (36).



primeru, da ugotovimo, da je prišlo do okužbe v preteklosti, lahko nosečnico pomirimo in sledenje ni potrebno. V primeru negativne serologije pa je zaradi možnosti serološkega okna potrebno ponoviti preiskave. V primeru ponovne

negativne serologije je potrebno nosečnico seznaniti s preventivnimi ukrepi v izogib okužbe.

Vrednotenje priporočil in ocenjevanje ravni dokazov prikazuje Tabela 1 (61).

Tabela 1: Vrednotenje priporočil (61).

Stopnja moči oz. teža priporočila	
A	Priporočilo je podprto z vsaj eno meta-analizo ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij (kontrolirane randomizirane raziskave) ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z zelo majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo.
B	Priporočilo je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost.
C	Priporočilo je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost.
D	Priporočilo je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov.
Stopnja dokazov	
1 ⁺⁺	zelo kakovostne metaanalize, sistematični pregledi kontroliranih randomiziranih raziskav (KRR) ali same KRR z zelo majhnim tveganjem za pristranost
1 ⁺	dobro izpeljane metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z majhnim tveganjem za pristranost
1 ⁻	metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z velikim tveganjem za pristranost
2 ⁺⁺	zelo kakovostni sistematični pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortne raziskave, ali same raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z zelo majhnim tveganjem za pristranost
2 ⁺	zelo kakovostne raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z majhnim tveganjem za pristranost
2 ⁻	raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z velikim tveganjem za pristranost
3	neanalitične raziskave (raziskave primerov ali skupin primerov)
4	mnenja strokovnjakov

Literatura

- Cossart YE, Cant B, Field AM, Widdows D. PARVOVIRUS-LIKE PARTICLES IN HUMAN SERA. *The Lancet*. 1975;305(7898):72–3.
- Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, Hall SM, Cohen BJ. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *Journal of Hygiene*. 1984;93(01):85–93.
- Dijkmans BA, Breedveld FC, Weiland HT. [Acute joint symptoms in a parvovirus infection]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 1986;130(38):1702–5.
- Dijkmans BAC, Van Elsacker-Niele AMW, Salimans MMM, Van Albada-Kuipers GA, De Vries E, Weiland HT. Human parvovirus b19 dna in synovial fluid. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(2):279–81.
- Rao KRP. Infection with Parvovirus-like Virus and Aplastic Crisis in Chronic Hemolytic Anemia. *Annals of Internal Medicine*. 1983;98(6):930.
- Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenatal Diagnosis*. 2004;24(7):513–8.
- Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Reviews in Medical Virology*. 2003;13(6):347–59.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(6):586–97.
- Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Uehara S, Moffatt S, Tada K, et al. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Infection*. 1999;39(1):68–76.
- Weigel-Kelley KA. 5 1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of 1 integrin for viral entry. *Blood*. 2003;102(12):3927–33.
- Munakata Y. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood*. 2005;106(10):3449–56.

12. de Haan T, Oepkes D, Beersma M, Walther F. Aetiology, Diagnosis and Treatment of Hydrops Foetalis. *Current Pediatric Reviews*. 2005;1(1):63–72.
13. Broliden K, Tolftvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Journal of Internal Medicine*. 2006;260(4):285–304.
14. Pasquinelli G, Bonvicini F, Foroni L, Salfi N, Gallinella G. Placental endothelial cells can be productively infected by Parvovirus B19. *Journal of Clinical Virology*. 2009;44(1):33–8.
15. Kooistra K, Mesman HJ, de Waal M, Koppelman MHGM, Zaaijer HL. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch blood donors, 2003–2009. *Vox Sanguinis*. 2010;100(3):261–6.
16. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(3):485–505.
17. RÖHrer C, GÄRtner B, Sauerbrei A, BÖHm S, HottentrÄGer B, Raab U, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiology and Infection*. 2008;136(11):1564.
18. van Rijckevorsel GGC, Bovée LPMJ, Damen M, Sonder GJB, Schim van der Loeff MF, van den Hoek A. Increased seroprevalence of IgG-class antibodies against cytomegalovirus, parvovirus B19, and varicella-zoster virus in women working in child day care. *BMC Public Health*. 2012;12(1).
19. Valeur-Jensen AK. Risk Factors for Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *JAMA*. 1999;281(12):1099.
20. Dembinski J. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(3):219–21.
21. de Jong EP, de Haan TR, Kroes ACM, Beersma MFC, Oepkes D, Walther FJ. Erratum to “Parvovirus B19 infection in pregnancy” [J. Clin. Virol. 36 (2006) 1–7]. *Journal of Clinical Virology*. 2007;38(2):188.
22. Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, Hirbod T, Broliden K, Tolftvenstam T. Revised Clinical Presentation of Parvovirus B19–Associated Intrauterine Fetal Death. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(9):1032–8.
23. Enders M, Klingel K, Weidner A, Baisch C, Kandolf R, Schalasta G, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *Journal of Clinical Virology*. 2010;49(3):163–8.
24. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenatal Diagnosis*. 2012;1–6.
25. Brkic S, Bogavac MA, Simin N, Hrnjakovic-Cvetkovic I, Milosevic V, Maric D. Unusual high rate of asymptomatic maternal parvovirus B19 infection associated with severe fetal outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;24(4):647–9.
26. van Kamp IL, Klumper FJCM, Bakkum RSLA, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(3):668–73.
27. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NCM, Guerra B, Gallinella G, Rizzo N, et al. Gestational and Fetal Outcomes in B19 Maternal Infection: a Problem of Diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(10):3514–8.
28. Weiffenbach J, Bald R, Gloning K-P, Minderer S, Gärtner BC, Weidner A, et al. Serological and Virological Analysis of Maternal and Fetal Blood Samples in Prenatal Human Parvovirus B19 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;205(5):782–8.
29. Cantey JB, Pritchard MA, Sanchez PJ. Bone Lesions in an Infant With Congenital Parvovirus B19 Infection. *PEDIATRICS*. 2013;131(5):e1659–e63.
30. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, Adler SP. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(6):489–94.
31. Nyman M, Skjöldebrand-Sparre L, Broliden K. Non-hydropic intrauterine fetal death more than 5 months after primary parvovirus B19 infection. *Journal of Perinatal Medicine*. 2005;33(2).
32. Lassen J, Jensen AKV, Bager P, Pedersen CB, Panum I, Norgaard-Pedersen B, et al. Parvovirus B19 Infection in the First Trimester of Pregnancy and Risk of Fetal Loss: A Population-based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 2012;176(9):803–7.
33. Yageashi N, Niinuma T, Chisaka H, Watanabe T, Uehara S, Okamura K, et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *Journal of Infection*. 1998;37(1):28–35.
34. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Soothill PW, et al. Management and Outcome of Pregnancies with Parvovirus B19 Infection over Seven Years in a Tertiary Fetal Medicine Unit. *Fetal diagnosis and therapy*. 2009;25(4):373–8.
35. Nunoue T, Kusuhara K, Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(12):1133–6.
36. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012;24(2):95–101.
37. De Haan TR, Van Den Akker ESA, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;115(1):76–81.
38. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR, Page-Christiaens GCML, Verboon-Macielek M, Oepkes D, et al. Disturbance of Cerebral Neuronal Migration following Congenital Parvovirus B19 Infection. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;24(4):491–4.
39. Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S. Fetal brain infection with human parvovirus B19. *Pediatric Neurology*. 1999;21(3):661–3.

40. Courtier J, Schauer GM, Parer JT, Regenstein AC, Callen PW, Glenn OA. Polymicrogyria in a fetus with human parvovirus B19 infection: a case with radiologic-pathologic correlation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(5):604–6.
41. Dembinski J. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for Parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109(11):1232–4.
42. Nagel HTC, de Haan TR, Vandebussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-Term Outcome After Fetal Transfusion for Hydrops Associated With Parvovirus B19 Infection. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(1):42–7.
43. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, Oepkes D, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(3):204.e1–e5.
44. Lassen J, Bager P, Wohlfahrt J, Bottiger B, Melbye M. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(4):1070–6.
45. Stavec T. Posledice okužbe s parvovirusom B19 v nosečnosti [PhD Thesis]. Ljubljana: T. Stavec; 2015.
46. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental Parvoviral Infection in Humans. *Journal of Infectious Diseases*. 1985;152(2):257–65.
47. Beersma MFC, Claas ECJ, Sopaheluakan T, Kroes ACM. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *Journal of Clinical Virology*. 2005;34(1):71–5.
48. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Möst J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *Journal of Clinical Virology*. 2011;51(2):115–20.
49. Enders M, Helbig S, Hunjet A, Pfister H, Reichhuber C, Motz M. Comparative evaluation of two commercial enzyme immunoassays for serodiagnosis of human parvovirus B19 infection. *Journal of Virological Methods*. 2007;146(1–2):409–13.
50. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, Baisch C, Hedman L, Söderlund-Venermo M, et al. Improved Diagnosis of Gestational Parvovirus B19 Infection at the Time of Nonimmune Fetal Hydrops. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(1):58–62.
51. de Haan TR, Beersma MFC, Oepkes D, de Jong EP, Kroes ACM, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenatal Diagnosis*. 2006;27(1):46–50.
52. Adams LL, Gungor S, Turan S, Kopelman JN, Harman CR, Baschat AA. When are amniotic fluid viral PCR studies indicated in prenatal diagnosis? *Prenatal Diagnosis*. 2012;32(1):88–93.
53. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(3):232–6.
54. Bernstein DI, Sahly HME, Keitel WA, Wolff M, Simone G, Segawa C, et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine. *Vaccine*. 2011;29(43):7357–63.
55. Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Demmler G, Fowler K, et al. Knowledge and Awareness of Congenital Cytomegalovirus Among Women. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2006;2006:1–7.
56. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference, 5–7 November, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. *Euro Surveill* 2009;14:37–38. [cited 2014 May] Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19136>.
57. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) clinical practice guideline. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. Guideline No. 316 (Replaces No. 119), *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(12):1107–1116.
58. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2002;24(9):727–34.
59. Practice Bulletin No. 151. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(6):1510–25.
60. UK National Screening Committee: External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). June 2014. [cited 2017 May 1] Available from: <https://legacyscreening.phe.org.uk/parvovirus>.
61. Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične smernice? *Zdrav Vestn*. 2016;85(1):6–14.

