

## Reumatologiske sygdomme

### Titel

Reumatologiske sygdomme i graviditet

### Forfattere:

Navn	Stilling	Arbejdssted	Mail
Camilla Præstgaard	Afdelingslæge	OUH	<a href="mailto:camilla.tea.praestegaard@rsyd.dk">camilla.tea.praestegaard@rsyd.dk</a>
Merete Hein	Overlæge	AUH	<a href="mailto:merhei@rm.dk">merhei@rm.dk</a>
Anne R. Kruse	HU-læge	AUH	<a href="mailto:annekrse@rm.dk">annekrse@rm.dk</a>
Lissandra Bernardes	Speciallæge		<a href="mailto:L.bernardes@rn.dk">L.bernardes@rn.dk</a>
Sigrid Kasper	HU-læge	Holbæk	<a href="mailto:sigridkasper@yahoo.dk">sigridkasper@yahoo.dk</a>
Julie Rose	Prækursist	Øst	<a href="mailto:julie.ro.ch@gmail.com">julie.ro.ch@gmail.com</a>
Bo S. V. Thomsen	Kursist	Øst	<a href="mailto:bo.schneider.vohra.thomsen@regionh.dk">bo.schneider.vohra.thomsen@regionh.dk</a>
Charlotte Bodin	HU-læge	AUH	<a href="mailto:charlotte_b89@hotmail.com">charlotte_b89@hotmail.com</a>
Louise I. Hennings	Afdelingslæge	Herlev	<a href="mailto:louiseinkeri@gmail.com">louiseinkeri@gmail.com</a>
Line Thellesen	Afdelingslæge	Herlev	<a href="mailto:line.thellesen.01@regionh.dk">line.thellesen.01@regionh.dk</a>
Eva E. Kanstrup	Introlæge	Holbæk	<a href="mailto:eva_kanstrup@hotmail.com">eva_kanstrup@hotmail.com</a>
Mathias Damkjær	Prækursist	Cochrane	<a href="mailto:mwd.privat@gmail.com">mwd.privat@gmail.com</a>
Marianne Østergård	Overlæge	Viborg	<a href="mailto:moest@dadlnet.dk">moest@dadlnet.dk</a>
Elisabeth M. Graae	Introlæge	Kolding	<a href="mailto:Elisabeth.Emanuel.Graae@rsyd.dk">Elisabeth.Emanuel.Graae@rsyd.dk</a>
Karen Schreiber	Overlæge	DRS	<a href="mailto:kschreiber@danskgigthospital.dk">kschreiber@danskgigthospital.dk</a>

Guideline er gennemgået peer review ved repræsentanter for:

Dansk reumatologisk selskab (DRS), dansk pædiatrisk selskab, dansk anæstesiologisk selskab, dansk selskab for rygkirurgi

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

### Korrespondance:

Tovholder:

Maria Cathrine Schmidt, overlæge, AUH, mail: [marish@rm.dk](mailto:marish@rm.dk)

### Status

Første udkast: 10/12/23

Diskuteret af Sandbjerg dato: 19/1/24

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

### Kodning:

DO991 Anden sygdom i blod, bloddannende organer eller visse immunsygdomme, der komplicerer graviditet, fødsel eller barselsperiode  
+ tillægskode for grundsygdom (eks. DM069 reumatoid arthritis, DM080 juvenil reumatoid arthritis, DM052 reumatoid vaskulitis etc.)

## Indholdsfortegnelse:

<b>Resume af kliniske rekommandationer:</b>	<b>side 3</b>
<b>Indledning:</b>	<b>side 5</b>
<b>Litteratursøgningsmetode:</b>	<b>side 5</b>
<b>Artritsygdomme:</b>	<b>side 6</b>
<b>Reumatoid arthritis:</b>	<b>side 6</b>
<b>Juvenil reumatoid arthritis:</b>	<b>side 10</b>
<b>Seronegative artrit:</b>	<b>side 13</b>
<b>Diskusprolaps:</b>	<b>side 16</b>
<b>Systemiske bindevævssygdomme:</b>	<b>side 18</b>
<b>Lupus erythematosus:</b>	<b>side 18</b>
<b>Antifosfolipidsyndrom:</b>	<b>side 23</b>
<b>Inflammatoriske polymyositter:</b>	<b>side 29</b>
<b>Inflammatorisk myopati</b>	<b>side 29</b>
<b>Sclerodermi</b>	<b>side 31</b>
<b>Vaskulitter</b>	<b>Side 34</b>
<b>Referencer:</b>	<b>side 36</b>
<b>Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere</b>	<b>side 46</b>
<b>Appendiks 2: Søgprofiler</b>	<b>side</b>
<b>Appendiks 3: Evidenstabeller</b>	<b>side</b>
<b>Appendiks 4-x: Fx patientinformation</b>	<b>side</b>

## Forkortelser:

RA: Rheumatoid arthrit
aPL: Antifosfolipidantistoffer
APS: Antifosfolipid syndrom
ASA: Acetylsalicylsyre
EFW: Estimated fetal weight
IUFD: Intrauterin fosterdød
IUGR: Intrauterin growth retardation
LAC: Lupus antikoagulansantistoffer
LMH: Lavmolekulært Heparin
SLE: Systemisk lupus erythematosus
SGA: Small for gestational age
PE: Præeklampsi
PPH: postpartum blødning
LBW: low birth weight
PTB/PTD: preterm birth/delivery
SpA: Spondyl Arthritis
SSA/SSB: Sjögrens antistoffer
IIM: Idiopatisk inflammatorisk myopati
PM: Polymyositis
DM: Dermatomyositis
SS: Systemisk Sclerodermi
EDK: Epidural kateter

## Resume af kliniske rekommandationer:

Kliniske rekommandationer	Styrke
<b>Generelt for alle reumatologiske lidelser</b>	
Prægravid behandling varetages af reumatolog. Graviditet bør planlægges med mål for lav sygdomsaktivitet el. remission 6 mdr. forud for konception.	A
Bør screenes for SSA/SSB-antistoffer til afklaring af evt. behov for profylakse af kongenit hjerteblok (RA, JIA, SLE, APLS)	A
Evt. medicinsk behandling bør gennemgås og justeres til jvf. gældende lægemiddelrekommandationer inden graviditet. (NBV)	A
På baggrund af øget risiko for præeklampsi og væksthæmning anbefales måling af a. uterina flow i 2. trimester samt regelmæssig tilvækstsscanning.	C
Anbefales kontrol BT og u-stix ved alle kliniske besøg.	B
Der anbefales at stile mod vaginal fødsel	D
Anbefales klinisk kontrol i reumatologisk regi 1 måned postpartum	A
Undgå levende vacciner til nyfødte de første 6 måneder postpartum, hvis mor har været i behandling med biologisk medicin fra gestationsalder 20.	A
<b>Reumatoid arthritis</b>	
Der foreligger ikke evidens for at anbefale igangsættelse udover på vanlige indikationer	D
Anbefales at stile mod vaginal forløsning. Såfremt der er leddestruktion og/eller proteser i hofter/det lille bækken, beror det på individuel vurdering.	B
Der kan overvejes PPH-profylakseberedskab ved aktiv sygdom	C
Anbefales klinisk kontrol i reumatologisk regi 1 måned postpartum	A
<b>Juvenil idiopatisk arthritis</b>	
Anbefales magnylprofylakse fra GA 10	B
Gravide med JIA anbefales igangsættelse på vanlige indikationer	Konsensus
Gravide med JIA anbefales at stile mod vaginal forløsning	Konsensus
Der kan overvejes PPH-profylakse beredskab især ved aktiv sygdom	B
<b>Seronegative artritter</b>	
Prækonceptionel rådgivning med terapeutisk strategi mhp. optimal sygdomskontrol før graviditet	C
Der anbefales at stile mod vaginal fødsel	D
Hvis der er ønske om epiduralblokade under fødslen eller indikation for sectio, kan der ved svære radiologiske forandringer i rygsøjlen overvejes henvisning til anæstesiologisk vurdering.	D
<b>Degenerative artritter</b>	
Kvinder med symptomatisk eller tidligere opereret diskusprolaps kan stile mod vaginal fødsel. Sectio kun på obstetrisk indikation	B
<b>Systemisk lupus erythematosus</b>	
Der anbefales behandling med hydroxychloroquin fra erkendt graviditet hos patienter med SLE og Sjögrens syndrom.	B

På baggrund af kendt øget risiko for præeklampsi hos patienter med SLE og Sjøgrens syndrom anbefales behandling med ASA fra GA 10-36.	C
Fødselsmåde og timing af fødsel, herunder eventuel igangsættelse, afhænger af de materielle og føtale forhold i graviditeten. Vaginal fødsel anbefales som udgangspunkt.	Konsensus
Man kan overveje neonatal opfølgning i det første leveår.	C
<b>Antifosfolipidsyndrom</b>	
Gravide med APS bør følges af et multidisciplinært team bestående af obstetrikere og reumatologer og evt. hæmatologer/trombosespecialister	Konsensus
Gravide med APS anbefales profylaktisk behandling med acetylsalicylsyre fra erkendt graviditet	A
Gravide med APS anbefales LMH fra erkendt graviditet til 1-6 uger postpartum afhængig af risikoprofil	B
Fødselsmåde og timing af fødsel, herunder eventuel igangsættelse, afhænger af de materielle og føtale forhold i graviditeten. Vaginal fødsel anbefales som udgangspunkt.	Konsensus
Fødende med APS anbefales kontinuerlig CTG under fødslen grundet øget risiko for placentainsufficiens	Konsensus
Gravide med APS anbefales PPH-profylakse under fødsel	B
Gravide, som har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, såsom gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, svær præeklampsi eller svær intrauterin væksthæmning, anbefales APS-udredning postpartum	B
Gravide asymptomatiske aPL-bærere anbefales profylaktisk behandling med ASA fra erkendt graviditet. LMH anbefales som udgangspunkt ikke i graviditeten, men kan overvejes postpartum afhængig af risikoprofil	Konsensus
<b>Inflammatorisk myopati</b>	
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D
<b>Sclerodermi</b>	
Man kan overveje LMHW i hele graviditeten.	C
Ved kendt nyremanifestation forud for graviditet kan behandling med ACE-hæmmer fortsættes.	C
Kvinder med pulmonalt tryk på >30 mmHg (ved ekko) skal frarådes graviditet (høj mortalitet 17-33%).	C
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D
<b>Vaskulitter</b>	
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D

## **Indledning:**

### **Baggrund:**

I takt med, at behandlingstilbud og sygdomskontrol forbedres for kvinder i den fertile alder med autoimmune lidelser, stiger andelen af kvinder med reumatologiske lidelser, der ønsker og gennemgår graviditeter. Reumatologiske lidelser dækker over et bredt spektrum af degenerative og autoimmune tilstande. Vores formål med denne guideline er at skabe et overblik over de fælles udfordringer, der gør sig gældende for de fleste reumatologiske tilstande og ikke mindst gøre opmærksom på de særlige udfordringer, der kan være i de enkelte tilstande, som man bør have blik for i rådgivning og behandling af gravide med reumatologiske lidelser før, under og efter graviditet.

Generelt anbefales god sygdomskontrol inden graviditeten. Betydningen heraf er mere eller mindre velundersøgt for de enkelte tilstande, men overordnet betragtet anbefales, at man stiler mod ro i sygdomsaktiviteten i min. 6 mdr. før graviditet. Det vil ligeledes ofte være relevant med reumatologisk prækonceptionel farmakologisk rådgivning, da anvendte præparater kan være kontraindicerede under graviditet. Graviditetskontrol varetages i tæt samarbejde mellem reumatologer og obstetrikere. Reumatologer bør følge den gravide mhp. biokemi, evt. klinisk kontrol samt i forhold til justering af medicin, hvis nødvendigt. I obstetrisk ambulatorium kontrolleres graviditeten med henblik på at sikre relevant screening for komplikationer, løbende justering af forløbet ved opblussen samt plan for forløsning og postpartum forløb. Det er ligeledes relevant at informere patienter om risiko for neonatologisk påvirkning.<sup>1</sup>

### **Definitioner:**

Vi har valgt overordnet at inddele efter reumatologisk tradition i hhv. artritlidelser og systemiske autoimmune lidelser. For hver enkelt redegør vi for foreliggende evidens og anbefalinger på denne baggrund, mens der er en lang række fællestræk for sygdomsspektret, der gør sig gældende, og således kan overføres overordnet til patientgruppen.

### **Afgrænsning af emnet:**

Vi vil i denne guideline fokusere på den obstetriske håndtering af forløbet omkring graviditet, fødsel og barsel ved patienter med reumatologiske lidelser. Vi henviser således til Dansk Fertilitetselskab, Dansk Føtalmedicinsk Selskab samt Dansk Reumatologisk Selskabs egne guidelines ift. fertilitetsrådgivning og -behandling, konsekvenserne af ultrasoniske fund samt den medicinske behandling af reumatologiske lidelser.

Der vil ofte i den obstetriske samtale med patienten præsentere sig et væsentligt behov for hhv. prækonceptionel rådgivning, kvalificering af medicinsk behandling samt forholdsregler ift. det neonatale forløb. Kun hvor litteraturen giver bevæggrund herfor, vil vi kvalificere dette.

## **Litteratur søgningsmetode:**

**Litteratursøgning afsluttet dato:** D. 1.12.2023

**Databaser der er søgt i:** Pubmed, Embase, UptoDate, Google scholar

**Tidsperiode:** 01.09.23-01.11.23

**Sprogområde:** Dansk, engelsk

## **Evidensgradering:**

Vi har i gruppen valgt at anvende Oxford som evidensgradering.

# Artritsygdomme

## Reumatoid arthritis

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Gravide med RA har en op til 2 gange øget risiko for præterm fødsel før gestationsalder 37, yderligere øget ved aktiv sygdom i graviditet og brug af orale kortikosteroider	2a
Gravide med RA har muligvis øget risiko for intrauterin fosterdød og medfødte anomalier	2a
Øget risiko for LBW og signifikant lavere fødselsvægt hos børn af kvinder med RA	2a
Øget risiko for SGA, yderligere øget ved aktiv sygdom	2a
Gravide med RA har øget risiko for FGR	2b
Gravide med RA har en op til 2 gange øget risiko for præeklampsi	2b
Gravide med RA har øget risiko for forløsning ved kejsersnit, yderligere øget ved aktiv sygdom	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Prægravid behandling varetages af reumatolog. Graviditet bør planlægges med mål for lav sygdomsaktivitet el remission 6 mdr. forud for konception.	A
Bør screenes for SSA/SSB-antistoffer til afklaring af evt. behov for profylakse af kongenit hjerteblok.	A
Evt. medicinsk behandling bør gennemgås og justeres til jvf. gældende lægemiddelrekommandationer inden graviditet. (NBV)	A
Der foreligger ikke evidens for at anbefale igangsættelse udover på vanlige indikationer	D
Anbefales at stile mod vaginal forløsning. Såfremt der er leddestruktion og/eller proteser i hofter/det lille bækken, beror det på individuel vurdering.	B
Der kan overvejes PPH-profylakseberedskab ved aktiv sygdom	C
Anbefales klinisk kontrol i reumatologisk regi 1 måned postpartum	A
Undgå levende vacciner til nyfødte de første 6 måneder postpartum, hvis mor har været i behandling med biologisk medicin fra gestationsalder 20.	A
På baggrund af øget risiko for præeklampsi og væksthæmning, bør der sandsynligvis anbefales obstetrisk opfølgning inklusive vægtscanning i 3. trimester, eksempelvis i uge 28 og 34.	B

### Baggrund:

Prævalensen for reumatoid artrit er estimeret til 0,5-1 %, hvoraf 75% er kvinder, og gennemsnitsalderen ved debut er ca. 55 år. I daglig klinisk praksis anvendes klassifikationskriterier som et diagnostisk værktøj. De helt nye klassifikationskriterier er udviklet i fællesskab af ACR og European League Against Rheumatism (EULAR) og har

fokuseret på en tidlig diagnosticering. Tidlig diagnose og hurtig iværksættelse af effektiv behandling er afgørende for prognosen for patienter med RA.

RA-diagnosen forudsætter, at patienten har mindst ét hævet led, der ikke kan forklares ved anden lidelse. Diagnosen baseres herefter på fire forskellige parametre:

- 1) ledinvolvering (ledstørrelse og antal)
- 2) serologi (IgM-RF- og anti-CCP-niveau)
- 3) fasereaktanter (sænkingsreaktion og/eller CRP-niveau)
- 4) sygdomsvarighed (mere eller mindre end seks uger).

RA er karakteriseret ved en symmetrisk involvering af led, oftest er led i overekstremiteterne involveret i tidligt stadium.

Patienterne har ofte debutsymptomer fra de små led, som håndled, fingerled, særligt PIP-led og MCP-led. Smerter, hævelse og varme i disse led findes ofte.

Hos de fleste patienter med leddegigt er der særlige gigtantistoffer, reumafaktor eller anti-CCP, i blodet. Disse kan bestyrke diagnosen. Hvis der ikke er reumafaktor taler man om "seronegativ" artrit.

Debut af RA ses hos 50-75 % ved vage og uklare symptomer som nedsat appetit, depression, slaphed, væggtab samt vage ledsmerter - der oftest starter i et led og spreder sig efterhånden til flere led - og morgenstivhed udvikles.

Hos 10-15 % starter sygdommen med en akut eksplosiv udvikling (inden for timer til få dage) af symptomer fra flere led og med almensymptomer.

En subakut debut findes hos 15-20 %, hvor symptomerne udvikles i løbet af nogle dage eller uger.

Afhængigt af sygdoms aktivitet og nedsat mobilitet kan der udvikles kroniske forandringer; muskelatrofi, kontrakturer og degenerative forandringer sv.t. sener og ledbånd.

Medicinsk behandling bruges til smertelindring og kontrol af sygdomsaktivitet, og indbefatter typisk NSAID, kortikosteroider, methotrexat og biologiske lægemidler.<sup>2 3</sup>

### **Prægravid:**

Jf. Dansk Reumatologisk Selskabs NBV for området bør graviditeten planlægges og sygdommen bør være i remission og/eller have lav sygdomsaktivitet 6 måneder forud for konception.

Ved den prækonceptionelle samtale informeres kvinden om øget kontrolhyppighed i reumatologisk ambulatorium under graviditeten. Den medicinske behandling gennemgås og justeres iht. denne NBV's anbefalinger.<sup>1</sup>

### **1. trimester**

Konstateres graviditet under behandling med teratogene lægemidler, bør behandlingen straks ophøre, og kvinden henvises til obstetrisk risikovurdering og rådgivning.

Bør screenes for SSA/SSB-antistoffer til afklaring af evt. behov for profylakse af kongenit hjerteblok.<sup>1</sup>

### **Graviditetsforløb:**

#### **Præterm fødsel:**

Der findes samstemmende en op til to gange øget risiko for præterm fødsel hos kvinder med RA.

Huang et al, et systematisk review med over 50 mio. deltagere ved 18 studier, viste OR 1,58 (95 % CI 1,44-1,74) for præterm fødsel.<sup>4</sup> Sim et al fandt OR 1,83 (95 % CI 1,55-2,17). Et systematisk review med 9 studier og 12.000 gravide med RA.<sup>5</sup>

Et retrospektivt kohortestudie med godt 2 millioner fødsler hvoraf 922 havde RA fandt OR 1,99 (95 % CI 1,64-2,40) for præterm fødsel.<sup>6</sup> Kolstad et al 2020, finder ligeledes fordoblet risiko for præterm fødsel i et retrospektivt kohortestudie over kvinder med autoimmune reumatiske lidelser.<sup>7</sup>

Smith et al 2019, et prospektivt kohortestudie, der så på 657 kvinder med RA fandt RR på 2,09 (95 % CI 1,50-2,91). Denne risiko øges yderligere med aktiv sygdom uanset hvornår i graviditeten. Samtidig fandt man at brug af kortikosteroider i alle trimestre gav 2-5 gange øget risiko for præterm fødsel, uafhængig af sygdomsaktivitet.<sup>8</sup>

Hellgren et al 2022 og Zbinden et al 2018 fandt øget risiko for præterm fødsel samt yderligere betydeligt øget risiko ved aktiv fødsel.<sup>9 10</sup>

Det er ikke lige velbeskrevet, hvorvidt denne sammenhæng er forbundet med øvrig obstetrisk komorbiditet.

Palmsten et al 2020 så på 528 gravide med RA og fandt klar sammenhæng mellem forbrug af kortikosteroider og præterm fødsel.<sup>11</sup>

Bandoli et al 2020 lavede et retrospektivt kohortestudie med knap 3 millioner fødsler hvoraf 3129 var ved kvinder med RA. Her fandt man fordoblet risiko for præterm fødsel. 1/5 af disse var pga. PE/gestationel hypertension.<sup>12</sup>

Et systematisk review af prospektive studier med 202 RA-graviditeter (Tarplin et al 2022) fandt den største sammenhæng mellem RA og præterm fødsel, nemlig OR 2,45 (95 % CI 1,52-3,93). De fandt ikke nogen sammenhæng mellem præterm fødsel og aktiv sygdom.<sup>13</sup>

### **SGA/LBW**

Evidensen peger sammenhængende på en godt halvanden gange øget risiko for SGA og LBW hos gravide med RA.

Bandoli et al fandt OR 1,53 (95 % CI 1,37-1,73) for SGA. De fandt ikke, at PE/gestationel hypertension var årsag til dette.<sup>12</sup>

Huang et al 2022 finder halvanden gang øget risiko for LBW og SGA.<sup>4</sup>

Tsai et al 2021 finder fordoblet risiko for LBW og OR 1,77 for SGA.<sup>6</sup> Den samme øgede risiko for SGA genfinder Tian et al 2023 i deres systematiske review.<sup>14</sup> Sim et al 2022 fandt OR 1,35 for SGA.<sup>5</sup>

Barnebe et al 2011 og Tarplin et al 2022 fandt signifikant lavere fødselsvægt ved børn født af kvinder med RA. Sidstnævnte fandt at brug af kortikosteroider ved fødselstidspunktet gav 444 g lavere fødselsvægt.<sup>13 15</sup>

### **Misdannelser**

Aljary et al 2022 fandt fordoblet risiko for medfødte anomalier.<sup>16</sup> Dette blev ikke genfundet i andre studier.



## **Dødfødsel**

Sim et al 2022 fandt fordoblet risiko for dødfødsel.<sup>5</sup> Dette blev ikke genfundet i andre studier.

## **Præeklampsi/hypertension**

Risikoen for hypertensive lidelser for gravide med RA er der ikke generel enighed om i studier, modsat fx præterm fødsel.

Tarplin et al 2022 fandt ikke sammenhæng mellem RA og PE, men fandt at der var øget forekomst af early onset PE i forhold til kontrolgruppen.<sup>13</sup>

Et kohortestudie der matchede 1739 RA-gravide 1:10 med kontroller (Secher et al 2022) fandt ikke sammenhæng mellem RA og PE generelt, men fandt forøget risiko for PE hvis kvinden havde fået kombinationsterapi før graviditeten.<sup>17</sup>

Et prospektivt, norsk kohortestudie (Sande et al 2023) så på godt 1 mio. fødsler hvoraf 36.037 havde PE, delt op i præterm og term PE (defineret som PE der ledte til partus hhv. før og efter uge 37). Man så også på early onset og late onset PE (diagnose hhv. før og efter uge 34). 3550 af alle graviditeter var hos kvinder med RA. Man fandt ikke øget risiko for præterm PE vs. term PE v. kvinder med RA. Man fandt sammenhæng mellem RA og early onset PE.<sup>18</sup>

Tian et al 2023, et systematisk review med 8 studier og knap 11 mio. gravide, fandt en øget risiko med pooled OR 1,66 (95 % CI 1,52-1,80) hos kvinder med RA i forhold til kvinder uden RA.<sup>14</sup> Wallenius et al fandt også en signifikant øget risiko (OR 1,4) for PE ved nullipara, men ikke ved multiparae.<sup>19</sup>

## **GDM**

Der er ikke fundet evidens for øget risiko for GDM hos gravide med RA.

## **Infektion**

Der er ikke fundet evidens for øget risiko for infektion hos gravide med RA.

## **Forløsning:**

### **Sectio**

Alle studier, der undersøgte sammenhæng mellem RA og risiko for sectio, fandt en sammenhæng herimellem. Der fandtes OR mellem 1,17 og 1,55.<sup>4-6 16 20</sup>

Tarplin et al 2022 fandt femfold øget risiko for sectio ved aktiv sygdom sammenlignet med inaktiv sygdom.<sup>13</sup>

Vi kan ikke fremlægge studier på, årsagen til en øget sectiorate hos fødende med RA. Evidensen underbygger således ikke, hvorvidt der er tale om komplikationer til RA eller obstetriske komplikationer, ligesom der ikke skelnes systematisk mellem akut eller planlagt forløsning ved sectio. Vi har ikke fundet studier, der finder vaginal fødsel kontraindiceret. Det må således bero på en individuel vurdering, hvor der tages højde for den gravides leddestruktion, bevægelighed og evt. proteser i hofter/bækken.

### **Post partum blødning**

Der er ikke evidens for sikkert øget risiko for postpartum blødning.

## Juvenil idiopatisk arthritis

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Gravide med JIA har øget risiko for præterm fødsel før gestationsalder 37, usikker før gestationsalder 34.	2b
Gravide med JIA har øget risiko for præeklamsi	2b
Ingen evidens for JIA som indikation for igangsættelse	2c
Ingen evidens for JIA som indikation for kejsersnit	2c
Der findes evidens for øget risiko for forløsning ved kejsersnit ved aktiv sygdom	2c
Gravide med JIA har let øget risiko for postpartum blødning	2c

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Bør screenes for SSA/SSB-antistoffer til afklaring af evt. behov for profylakse af kongenit hjerteblok.	A
Anbefales magnylprofylakse fra GA 10	B
Anbefales kontrol BT og u-stix ved alle kliniske besøg.	B
Gravide med JIA anbefales igangsættelse på vanlige indikationer	Konsensus
Gravide med JIA anbefales at stile mod vaginal forløsning	Konsensus
Der kan overvejes PPH-profylakse beredskab især ved aktiv sygdom	B

### Baggrund:

Juvenil idiopatisk artrit (JIA) er en relativt hyppig kronisk lidelse med debut i barnealderen. Prævalensen er 16-150/100.000, således at der i Danmark er ca. 1000 børn med JIA.

De diagnostiske kriterier er vedvarende arthritis i et eller flere led i mere end 6 uger, som debuterer før fyldte 16 år, og hvor andre årsager er ekskluderet.

Sygdommen rummer flere undertyper med forskellig genetisk disposition, klinik, behandling og prognose, men inddeles overordnet i tre grupper; systemisk, polyartrikulær og oligoartrikulær.

Hovedparten af patienterne oplever involvering af under fire led med hævelse, varme, smerte og bevægeindskrænkning. Gruppen med systemisk arthritis er i højere grad præget af almensymptomer med svingende feber og kan ved debut være uden led involvering.

Ud over kliniske forskelle kunne genetiske og biokemiske forskelle imellem ovennævnte subtyper tyde på, at der kan være tale om forskellige sygdomme.

Behandlingen stiler mod normalt eller bedst muligt funktionsniveau og skal tilrettelægges individuelt ud fra alder, subtype, sygdommens sværhedsgrad. Den foregår som et teamarbejde, der medinddrager en række forskellige specialer.

Medicinsk behandling bruges til smertelindring og kontrol af sygdomsaktivitet, og indbefatter typisk NSAID, kortikosteroider, methotrexat og biologiske lægemidler. Nogle patienter får komplikationer i form af kontrakturer, vækstforstyrrelser, bløddelsdeformiteter og synsnedsettelse grundet uveitis.

Ca. 50% af patienterne oplever persisterende sygdom i voksenalder.<sup>21 22</sup>

## Prægravid:

Jf. Dansk Reumatologisk Selskabs NBV for området bør graviditeten planlægges og sygdommen bør være i remission og/eller have lav sygdomsaktivitet 6 måneder forud for konception.<sup>1</sup>

## Graviditetsforløb:

### Præterm fødsel

Et svensk kohortestudie inkluderende 1804 fødsler af kvinder med juvenil ideopatisk artrit i voksenalder og 1.949.2020 kontrolfødsler finder en justeret OR på 3,14 (95% CI 1,58-6,24) for fødsel før GA 32 og en justeret OR 2,77 (95% CI 1,68-3,08) for fødsel i GA 32-36+6. For kvinder med JIA i barndommen fandt de ingen øget risiko.<sup>23</sup>

Mohammed et al 2016 fandt i deres kohortestudie med 1236 kvinder med JIA og 8.273.978 kontroller, en øget OR 2,1 (95% CI 1,74-2,42) for præterm fødsel GA 22-37. De fandt ingen signifikant risiko for SGA.<sup>24</sup>

I det amerikanske kohortestudie af Kolstad et al 2020 fandt forfatterne en RR 2,23 (95% CI 1,54-3,23) for præterm fødsel i GA 32-36, samlet for PPRM, spontan fødsel og igangsættelse af medicinsk årsag, men ingen øget risiko for fødsel før GA 32. Dette baseres på analyse af 187 fødsler af kvinder med JIA og 2.481.516 kontrolfødsler.<sup>7</sup>

Et andet amerikansk kohortestudie (Smith et al 2018) med 170 fødsler af kvinder med JIA og 564 kontroller fandt RR 1,85 (95% CI 1,08-3,15) for fødsel i GA 32-37, men ingen signifikant øget risiko for fødsel før GA 32. De fandt ingen signifikant association mellem aktiv sygdom og præterm fødsel, dog var brug af steroid i alle trimestre forbundet med for øget risiko præterm fødsel (aRR mellem 3,37-4,90 for de tre trimestre)<sup>8</sup>. Chen et al 2013 undersøgte risikoen for præterm fødsel i et kohortestudie med 78 fødsler af kvinder med JIA sammenlignet med 941.496 kontrolfødsler. De fandt en justeret OR på 2,89 (95% CI 1,16-7,24) for spontan fødsel før GA 37 og justeret OR 4,72 (95% CI 2,49-8,97) for alle fødsler (spontan eller induceret) før GA 37.<sup>25</sup>

I alt har ni studier undersøgt sammenhængen mellem JIA og præterm fødsel. Fem kohortestudier finder øget risiko for præterm fødsel. Kun ét studie finder øget risiko for fødsel før GA 32, hvor de andre finder øget risiko for præterm fødsel i GA 32-37. Fire øvrige studier, herunder små kohorte og case-kontrol studier, finder ingen association mellem JIA og præterm fødsel.<sup>26-29</sup>

På baggrund af ovenstående fem større kohorte studier, er der muligvis øget risiko for præterm fødsel hos kvinder med JIA. På baggrund af inkluderede studier, kan det ikke tolkes hvor stor risikoen er for præterm fødsel før GA 34.

### SGA

Der er aktuelt ikke sufficient evidens for øget risiko for small for gestational age.

### Præeklampsi/hypertension

Et svensk kohortestudie med 1804 fødsler af kvinder med JIA og 1.949.2020 kontrolfødsler finder justeret OR 6,28 (95% CI 2,86-13,81) for præeklampsi (PE) før GA 34 og justeret OR 1,96 (95% CI 1,31-2,91) for PE efter GA 34 for kvinder med JIA i voksenalder. De fandt ingen øget risiko for kvinder med JIA i barndommen.<sup>23</sup> Chen et al 2013 inkluderede i deres australske kohortestudie 78 fødsler af kvinder med JIA og 941.496 kontrolfødsler og fandt en justeret OR 2,80 (95% CI 1,23-6,38) for PE uden nærmere specifikation af debut-tidspunkt.<sup>25</sup> Det amerikanske kohorte studie af Smith et al 2019 fandt en øget RR 2,48 (95%

CI 1,30-4,74) for præeklamsi på baggrund af 170 fødsler af kvinder med JIA og 564 kontroller.<sup>8</sup> I et case-kontrolstudie fra Taiwan med 549 cases og 2745 kontroller fandt forfatterne ingen øget forekomst af præeklamsi.<sup>29</sup> Et andet case-kontrol studie fra Canada, inkluderende 236 cases og 708 kontroller, fandt ingen association mellem JIA og præeklamsi.<sup>26</sup>

I alt fem studier så på association mellem JIA og præeklamsi. Tre kohortestudier fandt øget risiko, mens to case-kontrol studier ikke fandt signifikant sammenhæng.

På baggrund af ovenstående er der muligvis øget risiko for præeklamsi for gravide med JIA, særligt ved persisterende sygdom. Grundet dette anbefales magnylprofylakse til kvinder med aktiv JIA.

### **Forløsning:**

#### **Igangsættelse**

Et enkelt studie har undersøgt sammenhæng mellem igangsættelse og JIA. Forfatterne finder i deres svenske kohorte studie med 1804 fødsler af kvinder med JIA og 1.949.202 kontrolfødsler en øget risiko for igangsættelse med justeret OR 1,45 (95% CI 1,18-1,77) for kvinder med JIA i barndommen og justeret OR 1,37 (95% CI 1,07-1,75) for kvinder med JIA i voksenalder.<sup>23</sup> Der kan ikke findes evidens for indikation for igangsættelse på baggrund af JIA.

#### **Sectio**

Remaeus et al 2017 fandt i et stort svensk kohortestudie med 1804 fødsler af JIA kvinder og 1.942.202 kontrolfødsler øget justeret OR 1,42 (95% CI 1,66-1,73) for sectio for patienter med JIA i barndommen og justeret OR 2,47 (95% CI 1,99-3,08) for kvinder med persisterende sygdom i voksenalder. De undersøgte ikke sygdomsaktivitet eller forklaring på årsag.<sup>23</sup> I et norsk kohortestudie, der inkluderede 196 graviditeter af kvinder med JIA og 575.798 kontroller, fandt forfatterne en risikodifference på 13,5% for akut sectio for patienter med aktiv sygdom (n: 12 akutte sectioer). De kunne ikke nærmere forklare årsagen til differencen, da de ikke havde data tilgængelig for sectioindikationen.<sup>30</sup> Et australsk kohortestudie fra 2013 med 78 fødsler af kvinder med JIA og 941.496 kontrolfødsler fandt justeret OR 2,78 (95% CI 1,65-4,68) for akut og elektivt sectio for kvinder med JIA. De fandt desuden en justeret OR 4,64 (95% CI 2,64-8,15) for elektivt sectio.<sup>25</sup>

På baggrund af ovenstående findes der aktuelt ikke evidens for JIA som indikation for sectio. Der er for gravide med aktiv sygdom muligvis øget risiko for forløsning ved akut sectio.

### **Postpartum:**

#### **Postpartum blødning (PPH):**

Ehrmann-Feldmann 2017 fandt i et canadisk case-kontrolstudie med 1681 kvinder med JIA og 6724 kontroller en justeret RR 2,75 (95% CI 2,42-3,11) for postpartum blødning. Et australsk kohortestudie fra 2013 (Chen et al 2013), der inkluderende 78 fødsler af kvinder med JIA og 941.496 kontrolfødsler fandt justeret OR 2,35 (95% CI 1,23-4,50) for postpartum blødning.<sup>25 26</sup>

Forfatterne af et taiwansk case-kontrolstudie baseret på 549 cases og 2745 kontroller fandt ingen signifikant øget risiko for PPH.<sup>29</sup>

På baggrund af ovenstående er det god praksis at overveje vanlig PPH-proylakse til kvinder med JIA.

## Seronegative artritter

### Resume af evidens

### Evidensgrad

SpA er forbundet med en let øget risiko for præterm fødsel.	2b
SpA er forbundet med en let øget risiko for SGA/IUGR.	2b
SpA er forbundet med en let øget risiko for præeklamsi.	2b
SpA er forbundet med en let øget risiko for sectio.	2b
Der sandsynligvis en øget forekomst af obstetriske komplikationer ved øget sygdomsaktivitet.	2b
Der synes at være risiko for opblussen af sygdomsaktivitet i puerperiet	2b
Sygdomsaktivitet skønnes ikke betydeligt ændret i graviditeten sammenlignet med hos ikke-gravide	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Prækonceptionel rådgivning med terapeutisk strategi mhp. optimal sygdomskontrol før graviditet	C
Da risikoen for præeklamsi og væksthæmning sandsynligvis er øget, anbefales obstetrisk opfølgning inklusive vægtscanning i 3. trimester, f.eks. i uge 28 og 34.	B
Der anbefales at stille mod vaginal fødsel	D
Hvis der er ønske om epiduralblokade under fødslen eller indikation for sectio, kan der ved svære radiologiske forandringer i rygsøjlen overvejes henvisning til anæstesiologisk vurdering.	D

### Baggrund:

Spondyloarthritis (SpA), seronegative spondyloartritter, er en samlet betegnelse for en fælles gruppe af associerede inflammatoriske reumatologiske lidelser, som fænotypisk adskiller sig fra hinanden. Sygdommene er associeret til vævsfaktor HLA-BA27, og er kendetegnet ved fravær af positive seromarkører, herunder reumafaktor (RF) og anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP).<sup>31</sup>

Spondyloartritterne består af psoriasisarthritis (PsA), spondylarthritis (SpA), reaktiv arthritis og de enteropatiske artritter (associeret til inflammatorisk tarmsygdom). Fænotypisk kan spondylarthritis opdeles i axiale og perifere afhængigt af, om de axiale led inklusiv sacroiliacaledet, eller de perifere led er involveret.<sup>32</sup> Sygdommene er en klinisk diagnose, og er kroniske tilstande, som kan kræve langvarig immunsupprimerende behandling, med undtagelse af reaktiv arthritis, der hyppigst er selvlimiterende.<sup>33</sup>

Prævalensen af spondylarthritis under graviditet er opgjort i en dansk kohorte til 0,31%, men stigende fra 0,1% i 1997 til 0,6% i 2016.<sup>34</sup> Den stigende prævalens er sammenfaldende med ændringen i de diagnostiske kriterier for axial- og perifer spondylarthritis i henholdsvis 2009 og 2011.<sup>35 36</sup> Sygdommene debuterer ofte i den fertile alder, og mænd har en højere prævalens end kvinder med en ratio på 2:1.<sup>32</sup>

Axial spondylarthritis er den hyppigste spondyloartrit, og kan opdeles i en radiologisk positiv (ankyloserende spondylitis) og non-radiologisk (uden billeddiagnostiske fund). Et

kohortestudie har rapporteret, at kvinder synes at have en højere grad af funktionel indskrænkning, subjektiv sygdomsaktivitet og perifere manifestationer end mænd.<sup>37</sup>

Rygsmærter, særligt lave rygsmærter, er det dominerende symptom i de axiale spondyloartritter. Klassisk ved inflammatorisk arthritis er hvilesmerter og lindring ved fysisk aktivitet, samt natlige smerter. Dertil kommer stivgørelse af leddene, særligt ved længerevarende og ubehandlet sygdom, hvor bevægelsesindskrænkelse tiltager. Derudover kan enthesitis, dactylitis og uveitis forekomme i den perifere fænotype.<sup>35 36</sup>

Sygdomsaktiviteten under graviditeten er blevet opgjort i få retrospektive kohortestudier, og her findes intet signal for forværring under graviditeten, dog er der muligvis en forværring i puerperiet.<sup>38-40</sup>

### **Prægravid:**

Den prægravid konsultation skal bidrage til forberedelse af graviditeten, og den terapeutiske strategi med henblik på optimal sygdomskontrol før graviditet. Det er vigtigt for at sikre det mest optimale graviditetsforløb og nedsætte risikoen for komplikationer.<sup>41</sup> Psoriasisarthritis diagnosticeres typisk hos kvinder mellem 30 til 50 år. Foruden højere alder ses ved psoriasis arthritis generelt øget komorbiditet i form af overvægt, hypertension og diabetes. Derfor bør der i denne gruppe være større fokus på screening.<sup>42 43</sup>

### **Graviditetsforløb:**

De nyeste systematiske oversigtsartikler af observationelle studier udgivet mellem 2020-2022 har rapporteret at især axial spondylarthritis (mindre grad psoriasisartrit) er associeret med en øget risiko for obstetriske komplikationer, herunder præeklamsi, sectio, præterm fødsel og SGA.<sup>38 39 41</sup> De inkluderede studier er heterogene grundet forskellige studiedesigns, metoder til at opgøre patient endemål og populationer. En større andel af studierne er af ældre dato (fx 50% af studierne i Maguire et al.<sup>41</sup> er publiceret før 2012), der muligvis *ikke* giver et retvisende billede af risikoen for obstetriske komplikationer i dag, hvor kvinderne formentlig i højere grad er velbehandlede og har lavere sygdomsaktivitet før, under og efter graviditeten. Et prospektivt kohortestudie fra 2022 rapporterer fx lavere absolut risiko for graviditetskomplikationer end de systematiske oversigtsartikler.<sup>44</sup> To nyere skandinaviske kohorte studier fra 2023 (fra henholdsvis Danmark og Sverige) rapporterer, at associationen til obstetriske komplikationer modificeres af høj sygdomsaktivitet (risikoen øges) og af året for fødsel (risikoen mindskes)<sup>45</sup> samtidig med, at man så et øget forbrug af tumor nekros faktor alfa inhibitorer (TNF-i).<sup>46</sup>

### **Præterm fødsel**

Systemisk inflammation er en risikofaktor for præterm fødsel<sup>47</sup>, hvilket kan være en forklaring på en mulig observeret øget risiko for præterm fødsel (før GA 37) i to systematiske oversigtsartikler.<sup>38 39</sup> I et nyere prospektivt kohortestudie med 332 graviditeter hos 304 kvinder med SpA genfindes associationen *ikke*, og risikoen for præterm fødsel estimeres til 4,9%, hvilket er på niveau med baggrundsbefolkningen.<sup>44</sup>

### **SGA**

Lav fødselsvægt (LBW) defineret som <2500 g er associeret med et dårligt udfald for nyfødte, og for kvinder med axial spondyloartrit rapporteres en observeret non-signifikant

øget risiko (OR 1.47 (95% CI 0,98-2,21)) i den systematiske oversigtsartikel af Maguire et al, hvorimod for psoriasisartrit rapporteres ingen øget risiko i den systematiske oversigtsartikel af Meissner et al.<sup>39 41</sup>

En bedre parameter for vækst er Small for Gestational Age (SGA), som tager højde for gestationsalder – her er der meget divergerende data. En systematisk oversigtsartikel og meta-analyse inkluderede 3166 gravide og fandt øget prævalens af intrauterin væksthæmning (OR 1,17 (95% CI 0,26-5,17)), hvorimod hverken de førnævnte danske eller svenske kohorte studier kunne påvise en association til væksthæmning.<sup>34 41 46</sup>

### **Præeklampsi/hypertension**

De systematiske oversigtsartikler har rapporteret, at spondylarthritis er associeret til en øget risiko for præeklampsi.<sup>38 39 41</sup> Der er igen en diskrepans mellem nyere observationelle studier, som *ikke* genfinder en betydende øget risiko for præeklampsi ved axial spondyloarthritis.<sup>17 39</sup>

Et af kohorte studierne rapporterer dog en signifikant association mellem præeklampsi og psoriasisartrit, som er i overensstemmelse med den systematiske oversigtsartikel af Meissner et al.<sup>17 39</sup> Specielt psoriasisarthritis har en øget frekvens af komorbiditet, herunder BMI, hypertension og diabetes, som muligvis kan være en medforklarende årsag.<sup>48</sup>

### **GDM**

Selvom prævalensen for GDM stiger globalt, så er der ingen af studierne, der finder øget risiko for GDM.<sup>34 41</sup>

## **Forløsning:**

### **Vaginalt**

Vi fandt ingen studier i vores litteratursøgning, som undersøgte vaginal fødsel over for sectio hos patienter med spondylarthritis. Og der var ingen af de prognostiske studier, som indikerer, at kvinder diagnosticeret med spondylarthritis *ikke* kan stile mod vaginal fødsel. Hos kvinder med spondylarthritis vil hurtig mobilisering efter fødslen være medvirkende til at imødegå inflammatoriske ledsmerter og stivhed.

### **Sectio**

Oversigtsartiklerne og de primære kohortestudier rapporterer en association mellem spondylarthritis og en øget risiko for forløsning ved elektivt sectio.<sup>38 39 41 45</sup> Hamroun estimerer i en metaanalyse OR 1,7 (95% CI 1,44-2,00) for axSpA og 1,71 (95% CI 1,14-2,55) for PsA. En association som i et kohortestudie er rapporteret til at blive forstærket ved øget sygdomsaktivitet.<sup>45</sup> En anden mulig forklaring kan være højere forekomst af komorbiditet, som øger risikoen for tilstødende graviditetskomplikationer.<sup>38 39 41</sup>

Diskussion i en inkluderet artikel peger på, at det sandsynligvis bør være et opmærksomhedspunkt, om et elektivt sectio foretages på en velbegrundet obstetrisk indikation. Dette grundet, at komplikationer til sectio såsom immobilisering og infektion, med mulig udsættelse af immunsupprimerende behandling til følge, kan forværre kvindernes tilstand i tiden efter forløsning.<sup>45</sup>

## **Postpartum:**

De systematiske oversigtsartikler rapporterer om tendens til oplussen i sygdomsaktivitet indenfor 3 måneder efter fødslen.<sup>38 39</sup> I et førnævnt kohortestudie fremgår det at en stor

andel af kvinderne er i TNF-i behandling prækonceptionelt og andelen falder frem mod 3. trimester, hvor behandlingen frarådes af hensyn til barnet.<sup>44</sup>

Efter fødslen stiger andelen af kvinder i behandling, men studiet afklarer ikke om indikationen er opblussen i sygdomsaktivitet eller et profylaktisk tiltag.

### Neonatalt:

#### Indlæggelse

De studier, som foreligger, er små og resultaterne peger i forskellig retning. I et svensk kohortestudie er der øget risiko for neonatal infektion, men med en faldende tendens selv med hyppigere anvendelse af TNF-i til slut i observationsperioden.<sup>46</sup>

## Lumbal diskusprolaps

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Vaginal forløsning øger ikke risikoen for akut eller kronisk forværring hos kvinder med tidligere opereret lumbal diskusprolaps	2c
---	----

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Kvinder med symptomatisk eller tidligere opereret diskusprolaps kan stile mod vaginal fødsel. Sectio kun på obstetrisk indikation	B
---	---

### Baggrund:

Det er rapporteret, at cirka 56% af kvinder oplever rygsmerter under graviditeten.<sup>49</sup> En større andel af disse kvinder vil (ligesom resten af baggrundsbefolkningen) have asymptomatiske lumbale diskusprolaps, hvoraf kun en lille andel af kvinder har symptomer og fund foreneligt med lumbal diskusprolaps 1:10.000.<sup>50</sup> Studierne er dog fra starten af 80'erne, og da både alder og overvægt er associeret til lumbal diskusprolaps vil tallet i dag formentlig være højere.<sup>51</sup>

Symptomer foreneligt med lumbal diskusprolaps er rygsmerter, og fx sensoriske udfald, kraftnedsættelser, hyporefleksi og muskeldegeneration svarende til den afficerede lumbale rod og tilhørende muskelgruppe. Ingen af disse symptomer er dog alene specielt gode diagnostisk, da mange uden diskusprolaps vil kunne have nogle af de samme fund.<sup>52</sup> Billeddiagnostik er *ikke* nødvendigt i denne gruppe, da symptomerne hos langt de fleste vil forsvinde med konservativ behandling, og den samme tilgang gør sig gældende under graviditeten, men beror på langt mere sparsom data.<sup>53</sup>

En sjælden og frygtet komplikation til en lumbal diskusprolaps er betydelig afklemning af nerverødder, som kræver akut kirurgisk intervention. Dette kan debutere med svære kraftnedsættelser eller i syndromet cauda equina. Årsagen til cauda equina-syndrom er mekanisk afklemning af bundtet af de lumbosakrale nerverødder afgang fra medulla spinalis. Symptomerne omfatter overløbsinkontinens, afføringsinkontinens, seksuel dysfunktion og sensitivitetssudfald i ridebuksområdet. Tilstanden kræver akut udredning og kirurgisk dekompression, da manglende behandling medfører permanent nerveskade og



dertilhørende paralysen, blæreproblemer med mere. Klinisk er diagnosen dog svær at stille, og der er en høj andel falsk positive og negative.<sup>54</sup>

På baggrund af det mekaniske stress under en vaginal fødsel og tidligere kasuistikker<sup>55</sup>, der har beskrevet cauda equina relateret til vaginal fødsel, er det omdiskuteret hvorvidt elektivt sectio er den foretrukne forløsningsmetode hos kvinder med symptomatiske eller tidligere opereret lumbale diskusprolaps.

## **Graviditetsforløb og forløsning:**

### **Problemstilling**

Hvad er den bedste forløsningsmetode – vaginalt eller sectio – hos kvinder med symptomatiske eller tidligere opereret lumbale diskusprolaps?

**Population:** Gravide kvinder med symptomatisk eller tidligere opereret lumbale diskusprolaps

**Intervention:** Sectio

**Comparison:** Vaginal fødsel (standard care)

**Outcome:** Akut og/eller kronisk forværring af lumbale diskusprolaps symptomer

### **Gennemgang af identificerede studier**

En pragmatisk og specifik litteratursøgning i to elektroniske databaser (MEDLINE/Embase gennem Ovid) gav 340 resultater, som blev overført til Covidence til screening, hvoraf 297 resultater vedblev efter automatisk fjernelse af duplikater. 278 studier blev ekskluderet på baggrund af Title/Abstract som irrelevante. 19 studier blev fuldttekst screenet, hvoraf kun to studier blev identificeret til at matche den prædefinerede PICO.

Et mindre retrospektivt kohortestudie fra 2011 af Berkman et al.<sup>56</sup>, identificerede 26 kvinder opereret for lumbale diskusprolaps før graviditet. De inkluderede kvinder gennemgik efterfølgende 38 graviditeter og fødte 39 børn (1 gemelli), henholdsvis 54 % vaginalt og 46 % ved sectio. Syv af sectionerne var akutte (dystoci, UK-præsentation, sclerose, abruptio, præeklampsi og bikorn uterus) og 4 var elektive og anbefalet af obstetrikere, for at forebygge forværring af lænderygsmærter. Studiet viste at prævalensen og intensiteten af udstrålende benskmerter, lænderygsmærter eller niveauet af motoriske udfald i underekstremiteterne før graviditet samt 6 måneder post partum, ikke var større i gruppen der fødte vaginalt sammenlignet med gruppen, der fødte ved sectio. Således havde forløsning ved sectio ikke en beskyttende effekt på forværring af eksisterende symptomer eller på udvikling af nye af udstrålende benskmerter, lænderygsmærter eller motoriske udfald i underekstremiteterne. Da en stor andel af kvinder har asymptomatiske lumbale diskusprolaps under graviditeten, og som føder komplikationsfrit vaginalt, så vil en potentiel forværring af vaginal fødsel formentlig have resulteret i væsentlig flere ny-debuterede symptomatiske diskusprolaps postpartum.

Diskussionen om valg af forløsningsmetode er formentlig opstået grundet fund fra ganske få kaustikker. Et narrativt review af forfatterne Paslaru et al. over tidligere 10 kasuistikker, hvor af fire af dem er mellem 16-28 år gamle, konkluderer, at sectio er foretrukket forløsningsmetode.<sup>55</sup> Konklusionen på så lidt datagrundlag er meget vidtrækkende, og resultatet er i modstrid med kohortestudiet af Berkman et al.<sup>56</sup> Såfremt at et kirurgisk indgreb rutinemæssigt bør indføres skal datagrundlaget være større, og det er forfatternes kliniske erfaring, at mange kvinder i Danmark med symptomatiske eller tidligere opereret lumbale diskusprolaps føder vaginalt komplikationsfrit.

# Systemiske bindevævssygdomme

## Systemisk lupus erythematosus og Sjøgrens syndrom

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Behandling med hydroxychloroquin fra tidlig graviditet reducerer risikoen for forværring af SLE-symptomer i graviditeten, præterm fødsel samt for udvikling af præeklampsi	2b
Behandling med hydroxychloroquin fra tidlig graviditet reducerer risikoen for neonatal lupus herunder AV-blok ved SSA/SSB-antistoffer.	2b
Der er ikke entydig evidens for beskyttende effekt af behandling med ASA for præeklampsi eller obstetriske komplikationer hos patienter med SLE og Sjøgrens syndrom.	2b
Kvinder med SLE har en tre til fire gange øget risiko for både spontan præterm fødsel og induceret præterm fødsel. Risikoen øges ved sygdomsaktivitet, nefritis og antifosfolipidantistoffer.	2a
Kvinder med SLE har en betydelig øget risiko for FGR/SGA i graviditeten. Risikoen øges ved sygdomsaktivitet og tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer.	2a
Der foreligger ikke sikker evidens for eller imod igangsættelse af fødsel. Der er dog bred konsensus om induktion af fødsel senest til termin ved velkontrolleret sygdom og normal fostervægt og flow. Individuel vurdering og tværfaglig diskussion bør indføres ved lupus udbrud, nefritis eller PE.	5
Positive antistoffer kan findes neonatalt i op til et år postpartum. Kliniske manifestationer ses i form af kutan, kardiologisk, hæmatologisk og hepatisk påvirkning.	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Der anbefales behandling med hydroxychloroquin fra erkendt graviditet hos patienter med SLE og Sjøgrens syndrom.	B
På baggrund af kendt øget risiko for præeklampsi hos patienter med SLE og Sjøgrens syndrom anbefales behandling med ASA fra GA 10-36.	C
Gravide med SLE anbefales måling af a. uterina flow i 2. trimester samt regelmæssig tilvæksts scanning	C
Fødselsmåde og timing af fødsel, herunder eventuel igangsættelse, afhænger af de materielle og føtale forhold i graviditeten. Vaginal fødsel anbefales som udgangspunkt.	Konsensus
Man kan overveje neonatal opfølgning i det første leveår.	C

### Baggrund:

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun, kronisk, recidiverende og potentielt fatal inflammatorisk bindevævssygdom med symptomer fra mange organsystemer som hud, bevægeapparat, blodårer, nyrer og centralnervesystemet.

Incidensen i DK er 3-5/10.000, hvoraf ca. 90 % er kvinder, oftest i den fertile alder (25-35 år)

Der findes ikke diagnostiske kriterier for sygdommen, diagnose beror sig oftest på enten ACR 1982-kriterierne eller SLICC 2012-kriterierne. Begge er baseret på kliniske kriterier kombineret med biokemiske og immunologiske kriterier.

SLE kan have et varieret og sammensat sygdomsbillede, og fundene er omfattende og vekslende, hvilket vanskeliggør diagnostik og behandling. Den kan debutere med en vag og langsomt progredierende symptomatologi i form af træthed, hovedpine, psykiske symptomer, ledsmerter og diskrete udslet. Men den kan også debutere med akut og potentielt livstruende organsvigt.

Tidlig diagnose er vigtig med henblik på at reducere morbiditet og mortalitet. Prognosen er væsentlig bedret i takt med bedre diagnostik og behandling.<sup>57</sup>

Klinisk tilstand bør monitoreres tæt i forbindelse med sygdoms aktivitet under graviditet.

Det kan være vanskeligt at skelne graviditetsrelaterede tegn og symptomer fra SLE.

Involvering af og reumatologerne er vigtig. Træthed, let artralgi, hårtab, dyspnø, hovedpine, erytem i ansigt og på hænder, ødem, anæmi og trombocytopeni repræsenterer almindelige tvetydige manifestationer.

Sygdomsaktiviteten monitoreres løbende i reumatologisk regi ved biokemisk kontrol inkl. minimum: Hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, CRP, C3/C4, anti-DNA. Endvidere suppleres med albumin/kreatinin ratio i urin.<sup>1</sup>

C3/C4 stiger fysiologisk i løbet af graviditeten. Derfor kan de forblive inden for det normale område, selvom patienten oplever udbrud. Sænkning på 25% fra det basale niveau tyder på udbrud.

Patienter med prægravid proteinuri, vil i graviditeten kunne opleve en fysiologisk stigning op til det dobbelte i første trimester pga. øget filtrations ratio, uden at dette er udtryk for nefritis.

### **Prægravid og 1. trimester:**

SLE er forbundet med en bred vifte af komplikationer under graviditeten, herunder øget risiko for abort, dødfødsel, intrauterin væksthæmning (FGR), præeklamsi, neonatal lupus samt forværring af SLE-symptomer under graviditeten. Denne risiko stiger ved sygdomsaktivitet før graviditeten, tidligere nyrepåvirkning og/eller hypertension.<sup>58-61</sup>

Det anbefales derfor, at graviditeter planlægges i samråd med en reumatolog og eventuelt en nefrolog, hvis patienten har tidligere nyrepåvirkning eller glomerulonefritis. Medicin bør om muligt tilpasses til præparater, der er sikre at anvende under graviditeten, og der henvises til reumatologernes retningslinjer om reumatologisk sygdom og graviditet.<sup>1</sup>

Behandling med hydroxychloroquin reducerer sandsynligvis risikoen for præeklamsi og forværring af SLE-symptomer under graviditeten.<sup>59</sup> Hos patienter med anti-SSA (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies)/Ro nedsætter det formentlig også risikoen for hjertemanifestationer af neonatal lupus herunder AV-blok.<sup>62 63</sup>

Det anbefales derfor, at pt forsætter eller opstarter hydroxychloroquin i forbindelse med graviditeten.

Det er ikke entydigt dokumenteret, at acetylsalicylsyre (ASA) reducerer risikoen for præeklamsi eller andre negative udfald under graviditeten hos patienter med SLE. Et retrospektivt case-kontrolstudie har ikke påvist en signifikant effekt, men dette kan skyldes utilstrækkelig styrke. Risikoen for tidlig præeklamsi (uge<34) hos patienter behandlet med ASA var 1,2%, sammenlignet med 4,4% hos ubehandlede (P= 0,90).<sup>64</sup> Patienter med SLE har

en øget risiko for PE med en RR 3,38.<sup>61</sup> Ud fra generelle obstetriske principper anbefales det at pt opstartes i ASA fra ca. uge 10.

Sjögrens syndrom er ligeledes associeret til en række negative graviditetsudfald. Risikoen er ikke øget så meget som hos patienter med SLE, men der ses øget risiko for spontan abort, gestationel hypertension, præeklamsi, PROM, venøse tromber, præterm fødsel, neonatal lupus og lav fødselsvægt.<sup>65-67</sup>

En stor del af patienter med SS har anti-SSA/Ro 80-100% og anti-SSB/La 40-60%, hvilket giver risiko for kongenit lupus og herunder kongenit AV-blok, hvilket ses ved ca. 1-7% af graviditeter ved SS.<sup>67</sup>

Man kan derfor overveje behandling med hydroxychloroquin for at nedsætte denne risiko. Hvis den gravide tidligere har født barn med kongenit AV-blok, anbefales der at behandle. Der forefindes ikke evidens for om hydroxychloroquin har nogen effekt på risikoen for PE eller sygdomsforværring under graviditet hos patienter med SS.

Det er ligeledes uvist om ASA, kan reducere risikoen for PE hos patienter med SS. Der ses dog en øget forekomst af PE OR 2,1 (95% CI 1,16-3,65) og SGA/IUGR OR 2,3 (95% CI 1,4-3,7), hvorfor ASA må overvejes og især ved øvrige risikofaktorer for udvikling af PE.<sup>67</sup>

Ift. opstart af yderligere blodfortyndende behandling med LMWH henvises til DSOG-guideline om tromboseprofylakse.

Ift. medicinsk behandling før, under og efter graviditet henvises til DRS guideline om reumatologiske lidelser og graviditet.

## **Graviditetsforløb:**

### **Sygdomsudbrud**

Graviditeten og postpartum perioden kan bære en højere forekomst af systemisk lupus erythematosus (SLE) sygdomsudbrud. Der er i litteraturen rapporteret variable risiko, mellem 25 og 60 procent.<sup>68-72</sup>

Nogle faktorer bidrager til en øget risiko for udbrud under graviditet:

- Aktiv sygdom i de sidste seks måneder før graviditeten
- Anamnese med lupus nefritis
- Ophør af hydroxychloroquin (HCQ) eller anden medicin
- Første graviditet<sup>73</sup>

Lav C4 i den perikonceptionelle periode kan også være forbundet med SLE-udbrud under graviditet, især nefritis (OR 13,8).<sup>74-76</sup> Det kan være udfordrende i løbet af graviditetsforløb at differentiere normale graviditetsrelaterede symptomer og sygdomme, blandet andet præeklamsi, fra manifestationer af sygdommen, f.eks. nefritis.

Kvinder, som har SLE har øget risiko for obstetriske komplikationer, herunder præmature fødsel, akut kejsersnit, FGR, præeklamsi og eklamsi. Patienter med SLE har også en signifikant højere risiko for infektion, trombocytopeni, trombose, og behov for blodtransfusion.<sup>77 78</sup>

De vigtigste prædiktorer for komplikationer i graviditeten blandt kvinder med SLE omfatter aktiv sygdom, brug af antihypertensiva, tidligere lupus nefritis, tilstedeværelsen af antiphospholipid antistoffer (APLS) og trombocytopeni.<sup>79 80</sup>

## Præterm fødsel

Der er øget risiko for præterm fødsel ved SLE (beskrives fra 15 til 50% i observationsstudier), og præterm fødsel er den meste almindelige obstetriske komplikation hos kvinder med SLE. Denne risiko gælder både spontant præmatur fødsel (RR 3,8) og indiceret præterm fødsel pga. graviditets eller føtale komplikationer (RR 4,4)<sup>7</sup>. Nefritis, positiv APLA og sygdoms aktivitet er forbundet med større risiko for præterm fødsler.<sup>80-84</sup>

Evidensen peger på beskyttende effekt af kontinuerlig behandling med hydroxychloroquin.<sup>85</sup><sup>86</sup> Ift. øvrig profylakse i form af cervixscreening og tokolyse henvises til DSOG-guideline om præterm fødsel.

## Præeklampsi/hypertension

Kvinder med SLE har en højere risiko for at udvikle præeklampsi (RR 3,38).<sup>61</sup> Tidlig diagnose er afgørende. Lavdosis aspirinbehandling anbefales kvinder med forhøjet risiko af PE, herunder LES, da det har vist sig at reducere risikoen for præeklampsi.<sup>87</sup> Den aspirinbehandling, som blev begyndte før uge 16, skal fortsættes indtil uge 36. Ved præeklampsi tegn bør der skelnes mellem PE og lupus nefritis eller lupus flare, da disse tilstande kan have lignende kliniske præsentationer, men kræver forskellige behandlingsstrategier.<sup>87</sup>

**Tabel 6** Differentiering af lupus flare fra præeklampsi

Funktioner, der tyder på præeklampsi	Funktioner, der tyder på lupus opblussen	Funktioner, der kan være fælles for begge
Svær hovedpine	Debut <20 uger (mere tyder på SLE)	Forhøjet blodtryk
Visuelle symptomer (inklusive blinkende lys)	Aktivt urinsediment/cellulære afstøbninger	Forværring af proteinuri
Epigastrisk eller højre øvre kvadrant ømhed	Hæmaturi	Ødem
Clonus (>2 slag)	Lav/faldende komplementniveau	Nedsat nyrefunktion
Unormale LFT'er	Høje/øgende anti-dsDNA-antistoffer	Trombocytopeni
Stigende urinsyre niveau	Beviser for opblussen, der involverer andre organer	
Tegn på hæmolyse		
Faldende angiogene faktorer (f.eks. PIGF, VEGF)		

**Bemærk:** Data fra 7,8,24,55.

**Forkortelser:** SLE, Systemisk lupus erythematosus; LFT'er, leverfunktionstests; PIGF, placenta vækstoffaktor; VEGF, vaskulær endoteivækstoffaktor.

*Figur tilpasset efter: C. L. Knight and C. Nelson-Piercy: Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions.*

## Føtale komplikationer

Føtale komplikationer under graviditet hos patienter med SLE omfatter føtal død (RR 16,5), væksthæmning (RR 4,78), neonatal lupus (NL), misdannelser og komplikationer af præmaturitet. Risiko for komplikationer øges ved sygdomsaktivitet og positive antifosfolipidantistoffer.<sup>88 89</sup>

## SGA

Der er øget forekomst af SGA hos gravide kvinder med Lupus.<sup>70 90</sup> Det kompliceres mellem 10 og 30% af graviditeterne. Forekomst er højere hos kvinde med aktiv sygdom, hypertension og lupus nefritis.<sup>58 70 81</sup> Der tilrådes regelmæssig skanning i tredje trimester ved ukompliceret gravitet (eks. gestationsalder 28 og 34). Ved nefritis, hypertension, præeklampsi eller aktiv sygdom tilrådes der hyppigere skanning. Ved forekomst af IUGR refereres der til guideline ved Dansk Føtalmedicinsk Selskab.<sup>91</sup>

Hos gravide med SS er der øget risiko for SGA/IUGR OR 2,3 (95% CI 1,4-3,7). Skanning i uge 28 og 34 tilrådes.

## Misdannelser

Der findes begrænsede data om association af SLE og strukturelle misdannelser, når der ikke er anvendt potentielt teratogene lægemidler, og resultaterne er kontroversielle.<sup>15 92 93</sup>

## Dødfødsel

Imellem 2,3 og 6 % af graviditeterne med SLE vil end i dødfødsel. Risikoen stiger ved nefritis, hypertension, APS eller sygdomsaktivitet.<sup>80 94</sup>

## GDM

Observationsstudier viser, at der er øget risiko for GDM ved SLE og graviditet. Det er dog ukendt, om risikoen er i forbindelse med steroid brug, eller om det er sygdommen i sig selv, som fører til øget risiko.<sup>95 96</sup>

## Infektion

Selvom både SLE og steroid behandling kan øge risiko for infektion, har der ikke været fokus på dette outcome i forbindelse med lupus og graviditet. Det er værd at nævne, at man skal være opmærksom på tegn til infektioner, især urinvejs- og lungeinfektioner samt chorioamnionitis. Da feber og forhøjet CRP også kan være forhøjede ved lupus aktivitet, er det vigtigt, at der bruges andre parametre for at differentiere infektion fra lupus aktivitet.<sup>97</sup> Det anbefales at patienterne følges i multidisciplinær team ved uklar mistanke af infektion.

## Forløsning:

Der foreligger ikke sikker evidens for eller imod igangsættelse af fødsel. Der er dog bred konsensus om induktion af fødsel senest til termin ved velkontrolleret sygdom og normal fostervægt og flow. Individuel vurdering og tværfaglig diskussion bør indføres ved lupus udbrud, nefritis eller PE.

Sygdommen kontra-indicerer ikke regional anæstesi. Ved antikoagulations behandling bør der følges regional anæstetiske instruks.

Ift. fosterovervågning henvises til DSOG-guideline om intrapartal fosterovervågning.

## Postpartum:

Der er øget tendens til venøse tromber hos både patienter med SS (OR 9,45 (95% CI 1,99-44,87))<sup>67</sup> og SLE (DVT OR:7,9 (95% CI 5,0-12,6), LE OR 5,5 (95% CI 2,8-10,8)).<sup>58</sup> Hvorfor dette bør indgå i risikovurdering, når der besluttes, om pt skal have tromboseprofylakse post partum.

Hvis der gives hydroxychloroquin grundet risiko for kongenital AV-blok, kan denne seponeres ved fødsel. Hvis det indgår som del af behandlingen for SLE skal den forsættes. Medicin brugt under graviditeten kan forsættes ved amning. Ved behov for at ændre medicin, henvises til reumatologisk vurdering.

## Neonatalt:

Neonatal Lupus sker pga. morens antistof passage til fosteret gennem placenta.<sup>98 99</sup>

Antistofferne kan forblive positive indtil 1 år efter fødslen. Kliniske manifestationerne kan inkludere hud (16-40%), hæmatologiske manifestationer (24-16%) og hepatiske (26-56%). Desuden er der 1-2% risiko for hjerte blok, som skal screenes for i graviditeten. Opfølgning sker i neonatalt regi.<sup>100 101</sup> Der er ikke national enighed om, hvorledes dette håndteres, der henvises til lokalt samarbejde.

## Antifosfolipidsyndrom

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Gravide med APS har øget risiko for tromboemboli	2c
Gravide med APS har øget risiko for at udvikle Præeklampsi	2c
Gravide med APS har øget risiko for intrauterin fosterdød	2c
Gravide med APS har øget risiko for SGA/IUGR hos foster	2c
Gravide med APS har øget risiko for iatrogenet betinget præterm fødsel	2c
Øget modstand i a. uterina hos gravide med APS er associeret med præeklampsi og IUGR	2a
Samtidig SLE, tidligere tromboembolisk event, dobbelt- eller triplepositiv autoantistof og isoleret forhøjet lupus antikoagulansantistof anses for de vigtigste prædiktorer for graviditetskomplikationer hos patienter med APS	2a
Få studier har undersøgt risikoen for postpartum blødning hos gravide med APS og finder ikke øget risiko for større postpartum blødning.	2b
Gravide i profylaktisk LMH har let øget risiko for postpartum blødning	2a

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Gravide med APS bør følges af et multidisciplinært team bestående af obstetrikere og reumatologer og evt. hæmatologer/tromboespecialister	Konsensus
Gravide med APS anbefales profylaktisk behandling med acetylsalicylsyre fra erkendt graviditet	A
Gravide med APS anbefales LMH fra erkendt graviditet til 1-6 uger postpartum afhængig af risikoprofil	B
Gravide med APS anbefales måling af a. uterina flow i 2. trimester samt regelmæssig tilvækstscanning	B
Fødselsmåde og timing af fødsel, herunder eventuel igangsættelse, afhænger af de materielle og føtale forhold i graviditeten. Vaginal fødsel anbefales som udgangspunkt.	Konsensus
Fødende med APS anbefales kontinuerlig CTG under fødslen grundet øget risiko for placentainsufficiens	Konsensus
Gravide med APS anbefales PPH profylakse under fødsel	B
Gravide, som har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, såsom gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, svær præeklampsi eller svær intrauterin væksthæmning, anbefales APS-udredning postpartum	B
Gravide asymptomatiske aPL-bærere anbefales profylaktisk behandling med ASA fra erkendt graviditet. LMH anbefales som udgangspunkt ikke i graviditeten, men kan overvejes postpartum afhængig af risikoprofil	Konsensus

## Baggrund:

### Definition

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en systemisk autoimmun sygdom karakteriseret ved følgende:

- Permanent tilstedeværelse (tilstede ved 2 målinger med min. 12 ugers mellemrum) af et eller flere antifosfolipidantistoffer (aPL)
  - Anti $\beta$ 2-glycoproteinantistoffer (IgM og IgG)
  - Anticardiolipinantistoffer (IgM og IgG)
  - Lupus antikoagulansantistoffer (LAC)
- Vaskulære embolier (arterielle, venøse og mikrovaskulære)
- Obstetriske manifestationer:
  - Habituelle aborter
  - Intrauterin fosterdød efter uge 10
  - Præterm fødsel før uge 34 på baggrund af svær præeklampsi eller IUGR

Definitionen af APS er baseret på Sapporo kriterierne, som blev publiceret i 1999 og revideret i 2006 (Sydney kriterierne).<sup>102 103</sup> Dog er vores forståelse af og viden om APS blevet langt mere nuanceret, og vi ved i dag, at risikoen for graviditetskomplikationer afhænger af typen af aPL og de kliniske fænotyper af APS (tidlige graviditetstab, placentamedieret faktorer og tidligere tromboembolisk episode). Dette er baggrunden for, at de europæiske og amerikanske reumatologiske selskaber i oktober 2023 publicerede nye diagnostiske kriterier for APS, der giver en langt mere differentieret og nuanceret diagnose af APS (Se Figur 1).<sup>104</sup> Publikationen forholder sig udelukkende til de diagnostiske kriterier og har ikke forholdt sig til håndtering og behandling i løbet af graviditeten og post partum. Denne guidelines anbefalinger bygger derfor på den reviderede definition fra 2006.<sup>102</sup> Incidensen og prævalensen for APS estimeres til at være henholdsvis 2 pr. 100.000 og 40-50 pr. 100.000.<sup>105</sup> Prævalensen af aPL blandt kvinder med obstetrisk morbiditet varierer afhængig af sværhedsgrad og type af morbiditet, aPL er påvist hos op til 35% gravide med præeklampsi.<sup>105</sup>

APS kan optræde isoleret (primær APS, ca. 53%) eller associeret til andre reumatologiske sygdomme (sekundær APS), oftest systemisk lupus erythematosus (SLE), som ses ved ca. 36 % af patienter med APS.<sup>97</sup> Sjøgrenspecifikke antistoffer findes blandt ca. 3% med APS.<sup>106</sup>

### APS-klassifikation

- Asymptomatisk aPL
  - Ingen kliniske APS-manifestationer men opfylder udelukkende biokemisk definition af APS (Persisterende tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer)
- Obstetrisk APS: Opfylder de biokemiske kriterier for APS og
  - $\geq 3$  på hinanden følgende graviditetstab før uge 10
  - Graviditetstab efter uge 10 eller
  - Præterm fødsel på baggrund af svær præeklampsi, IUGR eller føtalt stress
- Trombotisk APS: Opfylder de biokemiske kriterier for APS og
  - Anamnese med tromboembolisk episode

### Anbefalinger vedrørende behandling og kontrolforløb hos gravide med APS

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) publicerede i 2017 rekommandationer for håndtering af graviditet og fødsel blandt patienter med APS, i 2021



udkom den reumatologisk obstetriske lærebog "Practical management of the pregnant patient with rheumatic disease" og Dansk Selskab for trombose og hæmostase (DSTH) har ligeledes anbefalinger for behandling af gravide med APS.<sup>107-109</sup> Anbefalingerne i aktuelle guideline følger som udgangspunkt ovenstående anbefalinger.

## Prægravid:

### Prækonceptionel samtale :

- Skift til præparater som er forenelige med graviditet, da flere præparater kan være teratogene. Det er altafgørende, at patienten er velbehandlet, da opblussen af sygdomme er associeret med dårligere prognose for mor og barn.<sup>110 111</sup>
- Der bør tages Anti-Ro/SSA/anti-LA/SSB-antistoffer.
- Plan for opstart af lavdosis ASA i graviditeten.
- Plan for eventuel LMH under fertilitetsbehandling, i graviditeten og postpartum. DSTH anbefaler kontrol af trombocytter og nyrefunktion (eGFR) inden opstart af LMH.<sup>109</sup>

## 1. trimester

- Så tidligt som muligt sikre forløb i reumatologisk regi og at relevant behandling med TED strømper, ASA og LMH opstartes. Informere om risiko for graviditetskomplikationer og forventet graviditets- og fødselsforløb.
- Plan for blodtryks- og urinkontrol i henhold til risikoprofil.

Den nuværende forebyggende behandling blandt gravide med APS består af lavmolekulært heparin (LMH) og lavdosis Acetylsalicylsyre (ASA), hvilket har resulteret i et øget antal levendefødte børn (70-80%).<sup>112</sup>

Håndtering og behandling af gravide asymptomatiske aPL-bærere debatteres og er afhængig af aPL-profilens sammensætning samt den samlede risiko i øvrigt for maternelle og føtale komplikationer.<sup>107 108</sup>

Nyere data har vist, at andre medicinske behandlinger, såsom Hydroxychloroquin, kan være effektiv i behandlingen af gravide med APS.<sup>113 114</sup> Derudover har øget dosis LMH, lavdosis prednisolon og azathioprin muligvis også en effekt på graviditetsudkomme ved refraktær APS.<sup>107</sup> Behandlingen varetages i reumatologisk regi.

### Acetylsalicylsyre (ASA)

Den præeklamsi-reducerende effekt af profylaktisk ASA hos risiko-gravide er velkendt.<sup>115</sup> <sup>116</sup> Gravide med APS er i betydelig øget risiko for at udvikle præeklamsi og bør derfor behandles med ASA dagligt fra erkendt graviditet. Dette er i overensstemmelse med DSTH's retningslinjer og DSOG's guideline vedrørende magnylprofylakse, hvor der anbefales 150 mg ASA dagligt.<sup>109 117</sup> Se DSTH's retningslinje for nærmere beskrivelse af behandlingsregime for henholdsvis obstetriske og trombotiske APS.<sup>109</sup>

Anbefalinger vedrørende profylaktisk ASA blandt gravide asymptomatiske aPL-bærere er varierende. Udelukkende ét mindre kohortestudie (104 vs. 35 graviditeter) har undersøgt effekten af profylaktisk ASA blandt gravide asymptomatiske aPL-bærere og fandt ingen forskel i risikoen for graviditetstab og præterm fødsel.<sup>118</sup> DSTH anbefaler 150 mg ASA fra erkendt graviditet.

### Lavmolekylært heparin (LMH)

Flere studier har undersøgt effekten af behandling med lavdosis ASA kombineret med profylaktiske doser LMH blandt gravide med obstetrisk APS. I et systematisk review (22 RCT, 1515 behandlede og 1531 kontroller), hvor man undersøgte effekten af lavdosis ASA og profylaktisk LMH blandt gravide med APS, fandt man lavere risiko for FGR, graviditetstab, præeklampsi samt en højere gestationsalder ved fødsel.<sup>112</sup> Ligeledes påviste studiet, at antallet af levendefødte børn var højere i gruppen af kvinder behandlet med ASA og LMH sammenlignet med kvinder udelukkende behandlet med ASA. Ovenstående fund er i overensstemmelse med resultaterne fra en meta-analyse hvor man fandt gavnlige effekt af profylaktisk LMH vs. ingen LMH på placentamedierede graviditetskomplikationer (PE, SGA og præterm fødsel) blandt 848 kvinder (med eller uden aPL) med en tidligere anamnese med placentamedierede komplikationer.<sup>119</sup> Braham et al fandt desuden, at ASA og LMH øgede sandsynligheden for et levendefødt barn og længere graviditetslængde i aktuelle graviditet sammenholdt med graviditetslængden ved sidste graviditet (38,4 (95% CI 28,4-41,4) vs. 24,0 [18-35] uger,  $p < 0,0001$ ) blandt kvinder med tidligere graviditetstab i 2. eller 3. trimester.<sup>120</sup>

I et multicenterstudie fra 2019 med 1000 gravide med obstetrisk APS, baseret på data fra det Europæiske register, EUROAPS, undersøgte man risikoen for obstetriske komplikationer blandt gravide med APS uden behandling (n=230) vs. behandling (ASA og LMH samt et ikke specificeret kontrol forløb, n=448).<sup>106</sup> Man fandt signifikant højere risiko for tidlig graviditetstab (22,6% vs. 9,2%), IUFD (14,3% vs. 1,8%), tidlig PE/HELLP (47,3% vs. 8,2%), IUGR (30,7% vs. 10,8%) og lavere andel levendefødte (49,6% vs. 85%) i gruppen af ikke-behandlede.

DSTH, EULAR og ”Practical management of the pregnant patient with rheumatic disease” anbefaler alle LMH som en del af APS-behandlingen men i forskellige regimer.<sup>107-109</sup>

Overordnet anbefales profylaktiske doser LMH ved obstetrisk APS, intermediære eller terapeutiske doser LMH ved trombotisk APS og terapeutiske doser LMH ved aktuel tromboemboli i graviditeten. LMH anbefales postpartum, men i varierende doser og varighed. Se DSTH’s behandlings retningslinje for nærmere beskrivelse.<sup>109</sup>

Asymptomatiske aPL-bærere anbefales ikke LMH under graviditet. DSTH anbefaler postpartum profylaktisk LMH til mobilisering.

### Graviditetsforløb:

#### 2. og 3. trimester:

- Måling af a. uterina flow i 2. trimester og herefter regelmæssige tilvækstscanninger<sup>107 108</sup>
- Præeklampsiprøver og antepartal CTG på vanlig indikation.
- Plan for pause af den antikoagulerende behandling i forbindelse med fødslen (se DSTH’s behandlingsretningslinje)<sup>109</sup>. Kontrol af trombocytter og nyrefunktion (eGFR) anbefales i forbindelse hermed.
- Anæstesitilsyn i løbet af graviditeten kan overvejes, grundet antikoagulerende behandling.

#### A. uterina flow

I et review fra 2007 undersøgte man associationen mellem påvirket flow i a. uterina og obstetriske komplikationer blandt gravide med APS.<sup>121</sup> De fleste studier var små og

populationerne heterogene. Desuden varierede typen af ultralydsundersøgelse og gestationsalder ved undersøgelsens udførelse. Blandt tre studier var det muligt at udregne sensitivitet, specificitet samt negativ (NPV) og positiv prædiktiv værdi (PPV). Generelt beskriver studierne høj NPV og lav PPV. Det største studie (n=170 gravide med obstetrisk APS) fandt en signifikant association mellem bilateral notch i a. uterina ved GA 22-24 og SGA og PE. Dog var PPV kun 40%. I en subanalyse, udelukkende bestående af LAC positive gravide (n=32), steg PPV for IUGR og PE til henholdsvis 80% og 75%. To mindre studier (n=28 og n=33) fandt høje NPV'er (92%-94%) for henholdsvis IUGR og PE ved påvirket flow i a. uterina ved ultralydsscanning i GA 18-24 og for IUGR ved bilateral notch ved ultralydsscanning i GA 12-15.

### **Tromboemboli**

Gravide med APS har en betydelig øget risiko for et tromboembolisk event i forbindelse med graviditet, 1-12/100 mod en estimeret overall risiko på 1/1000 blandt gravide generelt.<sup>109 122</sup>

### **SLE og Sjøgrenspecifikke antistoffer**

Kardialt blok kan ses hos fostre af APS-gravide med Sjøgrenspecifikke antistoffer (anti-Ro/SSA og/eller anti-La/SSB antistoffer), og hos APS-gravide med samtidig SLE kan der i sjældne tilfælde ses neonatalt lupus med udslæt og cytopeni.<sup>123</sup>

### **Graviditetstab**

I et observationelt studie fra 13 europæiske lande med 188 graviditeter med APS, endte 72,9% af graviditeterne med et levendefødt barn, og tidlige graviditetstab forekom med en incidens på 16,5%.<sup>97</sup> Baseret på data fra EUROAPS forekom tidlige/sene graviditetstab blandt 7,8%-17,4% med obstetrisk APS.<sup>106</sup> PREGNANTS' studiet fra 2017, et retrospektivt multicenter kohorte studie med 750 singleton gravide med primær APS behandlet med profylaktisk ASA og LMH fra første trimester, fandt, at incidensen af levendefødte børn var op til 79,6%.<sup>124</sup> Blandt gravide med triple-positive autoantistoffer ( $\beta$ 2-glykoprotein, anticardiolipin og lupus anticoagulans (LAC)), som udgjorde 2,7% af populationen, var proportionen af levendefødte 30%.

### **Præeklamsi**

Data fra EUROAPS fandt, at tidlig præeklamsi (GA<34) opstod i 10,3%-16,6% af graviditeterne og sen præeklamsi i 1,6%-4,8%.<sup>106</sup> Højere incidenser blev fundet i PREGNANTS studiet, hvor let præeklamsi forekom blandt 11,1%-55,0% og svær præeklamsi blandt 0%-25,0% afhængig af aPL-profilens sammensætning.<sup>124</sup>

### **SGA/IUGR (<10. percentil)**

I det observationelle studie fra 13 europæiske lande (n=188 graviditeter med APS) blev IUGR beskrevet med en forekomst på 26,3% og i PREGNANTS studiet med en forekomst på mellem 25,9% og helt op til 70,0% blandt gravide med triple-positive autoantistoffer.<sup>97 124</sup>

### **IUFD**

Intrauterin fosterdød er beskrevet med en forekomst på 1,8-7,5% i EUROAPS data og i PREGNANTS studiet med en forekomst på 7,4-45,0%.<sup>97 124</sup>

## Præterm fødsel

Præterm fødsel (GA<37+0) er beskrevet med høj forekomst, 25,9%-48,2%, dog uden en nærmere beskrivelse af ætiologien bag.<sup>97 124</sup>

Baseret på data fra EUROAPS, forekommer præmaturitet (GA< 37+0) grundet PE eller IUGR blandt 20,6%.<sup>106</sup>

Flere studier har forsøgt at identificere potentielle prædiktorer for komplikationer blandt gravide med APS.<sup>125 126</sup> I PROMISSE studiet fandt man, at LAC var en betydelig prædiktor for graviditetstab efter 12. graviditetsuge, neonatal mortalitet, forløsning <36. graviditetsuge på baggrund af hypertension, præeklampsi, placentainsufficiens eller SGA (RR=12,15 (95% CI 2,92–50,54,  $P = 0,0006$ )).<sup>125</sup> Gravide med APS, som samtidig er diagnosticeret med SLE, har ligeledes øget risiko for graviditetstab og dårlige graviditetsudkomme.<sup>125</sup> En metaanalyse fra 2021 fandt, at tidligere tromboembolisk event var associeret med øget risiko for nyt tromboembolisk event, men også lavere chance for et levendefødt barn samt øget risiko for neonatal mortalitet.<sup>127</sup> Studiet fandt desuden, at dobbelt- eller triple-aPL positivitet var associeret med lavere chance for at få et levendefødt barn samt øget risiko for SGA, præeklampsi og præterm fødsel. Tilstedeværelse af isoleret LAC var associeret med øget risiko for præeklampsi og præterm fødsel.

## Forløsning:

### Intrapartum

- Der anbefales kontinuerlig CTG under fødslen, jvf. DSOG's guideline *Fosterovervågning under fødslen*.<sup>128</sup>
- Opmærksomhed på tidsgrænser ift. sidste dosering af antikoagulerende behandling og neuroaxial blokade. Se DSTH behandlingsretningslinier.<sup>109</sup> Behandling med lavdosis ASA giver ved monoterapi ikke anledning til restriktioner ved anlæggelse af neuroaxial blokade.<sup>109</sup>
- Der er en lille øget risiko for PPH hos gravide, som har været i behandling med LMH under graviditeten og der anbefales derfor PPH-profylakse.

Vi har ikke fundet kliniske studier omhandlende gravide med APS, som undersøger timing af fødsel, effekten af forskellige igangsættelsesmetoder og fødselsmåder eller forskellige intrapartum fosterovervågningsmetoder.

Fødselsmåde og timing af fødsel, herunder eventuel igangsættelse, må afhænge af de materielle og føtale forhold gennem graviditeten. Iht. National behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab er vaginal fødsel ikke kontraindiceret ved bindevævssygdomme.<sup>1</sup>

Risiko for blødning under graviditet og fødsel blandt gravide med APS i behandling med lavdosis ASA og/eller LMH er undersøgt i et multicenterstudie fra 2018.<sup>129</sup> Studiet fandt en lav incidens (3%) for større blødning, defineret som blødning i graviditet og/eller postpartum blødning >500 ml, behov for transfusion eller operativt indgreb. Et mindre RCT fra 2020 fandt ingen øget risiko for blødning blandt gravide med APS +/- lavdosis ASA.<sup>130</sup> En metaanalyse fra 2019 har undersøgt risikoen for blødning blandt gravide i profylaktisk behandling med LMH (8 studier inkluderende hhv., 1320 cases og 20.842 kontroller) og fandt en øget risiko for postpartum blødning (PPH) (RR 1,45 (95% CI 1,02-2,05)).<sup>131</sup>

Definitionen på PPH divergerede studierne imellem fra PPH >500 ml til PPH >1000 ml. I metaanalysen fandt man ingen forskel i den gennemsnitlige blødningsmængde eller i risikoen for transfusion.

## Postpartum:

### Postpartum

- Sikre plan for postpartum antikoagulationsbehandling.
- Sikre at den reumatologiske medicin er forenelig med amning.
- Sikre opfølgning i reumatologisk regi omkring 1 måned postpartum, jvf. reumatologisk NBV.<sup>1</sup>

## Inflammatoriske polymyositter

### Inflammatorisk myopati (polymyositis og dermatomyositis)

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Gravide med idiopatisk inflammatorisk myopati har øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt (<2500 g), særligt ved aktiv sygdom. <sup>25 132 133</sup>	2b
Idiopatisk inflammatorisk myopati øger risikoen for hypertensive lidelser i graviditeten. <sup>134</sup>	3b

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Man bør tilstræbe velbehandlet sygdom op til konception og under graviditet.	C
Gravide med idiopatisk inflammatorisk myopati bør betragtes som høj-risiko gravide og bør følges i højt-specialiseret obstetrisk og reumatologisk funktion.	D
Man kan overveje at tilbyde tilvækstscanninger i graviditeten, særligt ved aktiv sygdom.	C
Gravide med idiopatisk inflammatorisk myopati bør følge vanlige kontroller for hypertensive lidelser i graviditeten.	C
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D

## Baggrund:

Idiopatisk inflammatorisk myopati (IIM) dækker primært over tilstandene polymyositis (PM) og dermatomyositis (DM). IIM er karakteriseret ved svaghed og inflammation af skeletmuskulaturen.<sup>135</sup> Ved DM ses også kutane manifestationer.<sup>134</sup> Desuden kan IIM kompliceres af pulmonal, kardiovaskulær og metabolisk sygdom.<sup>134</sup> PM betragtes som en T-celle medieret sygdom, hvorimod DM er en komplement-medieret mikroangiopati.<sup>136</sup> Diagnosen stilles ved hjælp af Bohan & Peters kriterier.<sup>137</sup> IIM er sjælden; studier beskriver en årlig incidens på 0,5-10 nye tilfælde pr. million indbygger, hvoraf dobbelt så mange kvinder som mænd rammes.<sup>138-141</sup> Diagnosen stilles oftest blandt 40-65-årige, men optræder også blandt yngre.<sup>135 138 140 141</sup> En graviditet hos en kvinde med IIM betragtes som en højrisiko graviditet for både mor og barn.<sup>132</sup> Mange gravide med IIM vil opleve at sygdommen er stabil eller i bedring under

graviditeten.<sup>132 139</sup> I nogle tilfælde, og nok særligt ved DM, mener man, at de hormonelle fluktuationer kan spille en rolle i udvikling og forværring af tilstanden under graviditet og postpartum.<sup>142-144</sup> Generelt er graviditets-outcome bedre, hvis graviditeten er opnået under remission.<sup>132 133 140 141</sup>

Behandlingen vil ofte være systemisk kortikosteroid og evt. intravenøs immunoglobulin, som kan anvendes i graviditeten. Hydroxychloroquin, Azathioprin og Tacrolimus kan også bruges under graviditet og amning. Tidlig diagnose og behandling er afgørende i forhold til at opnå sygdomskontrol og forbedre outcome i graviditeten.<sup>132</sup>

### **Prægravid:**

Graviditet bør undgås under aktiv sygdom.

### **1. trimester**

Enkelte studier peger på at risikoen for spontan abort er øget blandt kvinder med IIM, men evidensen er meget sparsom.<sup>142 145</sup>

### **Graviditetsforløb:**

#### **Præterm fødsel**

Et svensk registerstudie viser øget risiko for præterm fødsel (justeret RR 3,35 (95% CI 1,28 – 8,73)) og lav fødselsvægt (<2500 g) (justeret RR 5,69 (95% CI 1,84 - 17,55)) blandt kvinder med IIM sammenlignet med kvinder uden IIM.<sup>135</sup>

#### **SGA**

Et stort amerikansk registerstudie sammenlignede kvinder med IIM med raske kontroller og fandt ikke øget risiko for IUGR/SGA.<sup>134</sup>

#### **Præeklampsi/hypertension**

Samme studie fandt en signifikant øget risiko for hypertensive lidelser i graviditeten (21% vs 7%, justeret OR = 2.90 (95% CI 2,00 – 4,22))<sup>134</sup>

Ved aktiv sygdom eller debut af IIM under graviditeten ses forværrede outcome sammenlignet med stabil sygdom.<sup>132 133 140 141</sup> Således er beskrevet signifikant øget risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt samt intrauterin og neonatal død, blandt gravide med aktiv sygdom sammenlignet med gravide med stabil sygdom.<sup>132 133</sup>

### **Forløsning:**

I en svensk population er beskrevet øget risiko for sectio (justeret RR 1,98 (95% CI: 1.08 - 3.64)) blandt gravide med IIM sammenlignet med gravide uden IIM.<sup>135</sup>

Ingen studier afdækker i øvrigt anbefalede fødselsmåde.

### **Postpartum:**

Ingen artikler omhandler dette

### **Neonatalt:**

Ingen artikler omhandler dette.

## Sklerodermi

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Gravide med sklerodermi synes at have en øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt.	2b
Der er formentlig øget risiko for hypertensive lidelser under graviditeten.	2b
De generelle risici er højst ved ikke velbehandlet sygdom	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Man bør tilstræbe velbehandlet sygdom op til konception og under graviditet. Således bør en kvinde med SS der planlægger graviditet følges hos reumatolog.	B
Man kan overveje LMHW i hele graviditeten.	C
Ved kendt nyremanifestation forud for graviditet kan behandling med ACE-hæmmer fortsættes.	C
Kvinder med pulmonalt tryk på >30 mmHg (ved ekko) skal frarådes graviditet (høj mortalitet 17-33%).	C
Gravide med SS kan tilbydes ekstra tilvækstscanninger i graviditeten, specielt ved ikke velbehandlet sygdom	C
Gravide med SS bør følge vanlige kontroller for hypertensive lidelser i graviditeten	D
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D

### Baggrund:

Sklerodermi er en kronisk bindevævssygdom, der inkluderer forskellige grader af vaskulopati, vævsfibrose og inflammation. Sklerodermi kan ramme både lunger og nyrer. Sygdommen rammer hyppigere kvinder end mænd, og gennemsnitsalderen ved debut er i starten af 40'erne. Prævalensen i Europa er 7,2-33,9 pr. 100.000 indbyggere.<sup>146</sup>

I litteraturen er der et overlap mellem termerne "sklerodermi" og "systemisk sklerose", hvoraf førstnævnte i de fleste tilfælde formentlig dækker en mere lokaliseret form for hudinvolvering. I denne guideline er benyttet begge diagnoser i søgestrengen på pubmed. Der bruges forkortelsen "SS" for sklerodermi i dette afsnit.

### Prægravid:

#### Fertilitet:

Et review og metaanalyse, inkluderende data fra 8 studier fandt en højere grad af infertilitet hos SS-patienter sammenlignet med kontroller, men denne forskel var ikke til stede hvis SS-patienterne sammenlignes med patienter med primært reynaud fænomen.<sup>147</sup>

#### Prægravid:

Kun et studie foreligger, der sammenligner graviditets outcome hos en gruppe med stabil sygdom (38 graviditeter) og en gruppe med tidlig/aktiv sygdom (32 graviditeter). Studiet er retrospektivt. Om end der ikke var signifikant forskel, viste studiet generelt en højere

tendens til vellykket føtalt outcome i den stabile gruppe. Kiggede man på forværring i de reumatologiske symptomer viste graviditet sig at forøge symptomerne signifikant i den tidlige/aktive gruppe, hvor 50% fik forværring under graviditet og 100% efter graviditet.<sup>148</sup> Den største bekymring er udvikling af renal crisis/nyresvigt, som er frygtet idet symptomerne kan imitere PE.

## 1. trimester

Et større review og metaanalyse fra 2020 inkluderer 16 artikler om SS og graviditet. I alt indgår 1403 graviditeter i SS-gruppen og 12,2 mio. i kontrolgruppen. I SS-gruppen var der en højere risiko for spontan abort med en OR på 1,6 (1,22-2,22),  $p=0,006$ .<sup>149</sup> Disse bekræfter resultater fra et review fra 2016, hvor nogle af de samme studier indgår.<sup>147</sup>

## Graviditetsforløb:

### Sygdomsforværring

Flere studier undersøger forværring af symptomer hos gravide med SS. Generelt er der dog tale om en homogen gruppe med forventet stabil sygdom. I et review/metaanalyse af 16 artikler forblev sygdomsaktivitet stabil eller forbedredes under graviditet hos langt størstedelen. Hos 14,3% af cases var der dog forværring af symptomer (44/307).<sup>149</sup>

Soh et al. er en metaanalyse og kommer frem til, at ved kendt nyremanifestation forud for graviditet kan behandling med ACE-hæmmer fortsættes, og at kvinder med pulmonalt tryk på  $>30$  mmHg (ved ekko) skal frarådes graviditet (høj mortalitet 17-33%) og at man kan overveje LMWH i hele graviditeten.<sup>150</sup>

### Præterm fødsel

Studier finder generelt højere forekomst af præterm fødsel. Der rapporteres om incidenser mellem 11-40%, og her regnes med fødsler før GA 37.<sup>147</sup>

Ca. samme risikoestimer finder et italiensk multicenterstudie af 99 kvinder med sklerodermi. De fandt ikke sammenhæng mellem sygdomsvarigheden, mors alder, sygdomssubtype, antifosfolipidantistoffer og præmatur fødsel. Der fandtes derimod en sammenhæng mellem brug af binyrebarkhormon, IUGR og meget lav fødselsvægt og risiko for præmatur fødsel. Dog var hovedparten af de præterme fødsler planlagte igangsættelser, derfor formentlig grundet maternelle eller føtale komplikationer.<sup>151</sup>

Blagojevic et al er et nyere review der inkluderer samme studier som Sobanski et al., og desuden det italienske multicenterstudie.<sup>151</sup> Her forsøges med metaanalyse, og den samlede OR for præmatur fødsel er 2,4 (95% CI 1,14-4,86).

## SGA

Generelt viser studierne en øget risiko for IUGR/SGA.

Blagojevic et al er et større review fra 2020, men finder kun data på IUGR i 3 studier.<sup>149</sup> Der findes et ældre review fra 2016,<sup>147</sup> og begge inkluderer to af de samme studier, som er uddybet her:

- En italiensk kohorte, hvor data er opsamlet prospektivt i et multicenter setting og analyseret retrospektivt (N=99) fandtes 5% med meget-lav fødselsvægt ( $<1500$ g) i



case-gruppen mod 1% i kontrolgruppen ( $p < 0,05$ ). Samme studie fandt at IUGR-risikoen var 6% vs. 1% ( $p < 0,05$ ).<sup>151</sup>

- Et registerstudie af 504 fødsler i USA: IUGR-risikoen var også højere blandt sklerodermipatienter: 5% vs. 1% ( $p < 0,05$ ).<sup>82</sup>

Generelt synes risikoen for IUGR øget (samlet OR 3,2 (95% CI 2,21-4,53)).

Et nyere spansk studie fra 2022 undersøger prospektivt 21 graviditeter med SS. Her sås ikke en signifikant øget risiko for IUGR hos SS-graviditeterne sammenlignet med raske (15,2% sammenlignet med 5%,  $p = 0,143$ ), bemærk dog små tal, idet der var 5 cases med IUGR i den ene gruppe og 2 i de anden, hvilket kan forklare det.<sup>152</sup>

### **Præeklampsi/hypertension**

Blagojevic et al. finder ved metaanalyse ikke en signifikant forøget risiko for PE men denne metaanalyse inkluderer også kun to små studier med hhv. 6 og 0 patienter, der udvikler PE i case-gruppen. Derimod fandt de en forøget risiko for gestationel hypertension med OR 2,8 (95% CI 2,28-3,39).<sup>149</sup>

Et amerikansk studie fra 2008 inkluderede 504 graviditeter med SS i et kohortestudie vha. en database. Her fandtes vha. registerdata, at OR for udvikling af hypertensive lidelser under graviditet var 3,95 (95% CI 2,38-6,55),  $p < 0,001$ .<sup>82</sup>

Der foreligger et dansk case-kontrolstudie, der undersøger sammenhængen mellem præeklampsi og senere udvikling af sklerodermi. Her ses en 69% øget risiko for senere udvikling af sklerodermi, hvis man har haft en PE-diagnose (RR=1,69 (95% CI 1,02-2,80)), og selvom sammenhængen er den anden vej rundt end, hvad der undersøges i denne guideline, viser det formentlig en sammenhæng, der kan tyde på, at gravide med sklerodermi er i øget risiko for udvikling af PE. Studiet er medtaget her, idet det er dansk og af nyere dato.<sup>153</sup>

En sammenhæng mellem PE og SS fandt også Barilaro et al., hvor risikoen for PE hos gravide (N=21) med SS var forøget ift. raske kontroller (N=40), (12,12% overfor 0%,  $p = 0,038$ ) men ikke signifikant forøget ift. graviditeter med antifosfolipidsyndrom og SLE.<sup>152</sup>

### **Forløsning:**

Flere studier beretter om øget sectiofrekvens, men ej om der er tale om planlagt eller akut.<sup>149 150 154</sup>

### **Postpartum:**

Hos 10,5% forværredes sygdomsaktiviteten umiddelbart postpartum (32/306), i to af tilfældene ledte dette til maternal død grundet renal krise og aspirationspneumoni.<sup>149</sup>

### **Neonatal:**

#### **Neonatal:**

Der er øget risiko for lav fødselsvægt: OR 3,8 (95% CI 2,16-6,56),<sup>149</sup> men andre studier er ej identificeret.

## Vaskulitter

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Gravide med vaskulitis synes at have en øget risiko for præterm fødsel, hypertensive lidelser og lav fødselsvægt.	2b
Risici er højst ved ikke velbehandlet sygdom.	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Man bør tilstræbe velbehandlet sygdom op til konception og under graviditet. Således bør en kvinde med SS der planlægger graviditet følges hos reumatolog.	B
Gravide med vaskulit kan tilbydes ekstra tilvækstscanninger i graviditeten, specielt ved ikke velbehandlet sygdom.	C
Gravide med vaskulitis bør følge vanlige kontroller for hypertensive lidelser i graviditeten.	D
Der findes ikke evidens for at fraråde vaginal fødsel. Fødselsmåde må bero på individuel vurdering.	D

### Baggrund:

Systemiske vaskulitter kan optræde som inflammation i alle af kroppens kar og inddeles i småkars-, mellemkars- og storkars-vaskulitis. Sygdommen er hyppigst som småkars. Symptomerne er mangeartede og stammer typisk fra det/de organ/organer, der rammes. Inddelingen af de hyppigste vaskulitsygdomme er:

Småkarsvaskulitter: eosinofil granulomatose (tidl. kaldet Churg-Strauss), Henoch-Schönlein purpura, mikroskopisk polyangiitis, granulomatose med polyangiitis (Wegeners)

Mellemkars: Kawasaki, Polyarteritis nodosa

Storkars: Kæmpecellearteritis, Takayasu

De ANCA-associerede vaskulitter (Eosinofil granulomatose, mikroskopisk polyangiitis og Wegeners) rammer typisk efter den fertile alder, og derfor eksisterer ikke mange data.

Takayasu og Behcet rammer hyppigere yngre, og derfor er der flere data for disse.

### Prægravid:

Studier viser, at for alle vaskulittyperne gælder det, at man skal tilstræbe velbehandlet sygdom op til konception, da forværring under graviditet samt nyopstået sygdom under graviditet kan være alvorlige.<sup>155</sup>

### 1. trimester

#### Graviditetsforløb:

Generelt skal man for alle grupperne være obs på PE samt hypertension og være særligt opmærksom på, at symptomerne på nyreinsufficiens, som patienterne er i risiko for at få, kan imitere symptomerne på de graviditetsrelaterede lidelser.

Studier viser generelt en øget risiko for præterm fødsel, IUGR og hypertensive lidelser såsom PE i ANCA associerede vaskulitter, polyarteritis nodosa, takayasu, Behcets disease.<sup>155-</sup>

<sup>157</sup> Et amerikansk studie udført som spørgeskemaundersøgelse af i alt 496 graviditeter før

en vaskulitdiagnose og 74 graviditeter efter en vaskulitdiagnose fandt lignende for præterm fødsel.<sup>158</sup> Der var ligeledes øget risiko for spontan abort efter diagnosen var stillet.

Gravide med Henoch-Schönlein har generelt gode graviditetsoutcome med kun case-beskrevne hændelser af PE, præterm fødsel og IUGR.<sup>156</sup>

Takayasu er en af de vaskulitter, der hyppigst rammer kvinder i den fertile alder, hvorfor der er flere studier på denne diagnose. Et større review og metaanalyse inkluderede 27 studier, primært retrospektive, med i alt 825 graviditeter og undersøger tre outcomes; PE, hypertension og spontan abort og finder øget risiko for alle tre.<sup>159</sup>

### **Sygdomsforværring**

De hyppigste sygdomsmanifestationer under graviditet er progredierende nyreinsufficiens, anæmi og trombocytopeni.

Gravide med ANCA-associerede vaskulitter har relativt hyppigt "flares" i deres symptomer under graviditet, dog hyppigst ved graviditet opnået uden remission på konceptionstidspunktet:

- Wegeners: 40% (30/40) med stabil sygdom ved debut, 100% ved aktiv sygdom
- Eosinofil granulomatose 24% (4/17)
- Polyangiitis: Få data, case-baserede

Gravide med takayasu synes ikke at have forværring (kun 7/214 graviditeter), men sygdomsmanifestationerne kan være svære (aortaaneurisme, stroke, heart failure, aortainsufficiens, myokardieinfarkt), og gravide med Behcet havde tendens til bedring af symptomer under graviditet. Gravide med Henoch-Schönlein havde typisk forværring af deres symptomer (77% svarende til 14/18), der var tale om hudblødninger, atralgier og mavesmerter.<sup>156</sup>

### **Medicin:**

Man bør undgå behandling med methotrexat, cyclofosamid og mycophenolat. Azathioprin er det bedst undersøgte ift. at være kompatibelt med graviditet, efterfulgt af cyclosporin og tacrolimus. Ved hyppige sygdomsmanifestationer under graviditet kan det være mere gunstigt at justere på dosis af en af disse medikamenter i stedet for at behandle fast med prednisolon, bivirkninger til denne taget i betragtning. TNF-inhibitorer kan fortsættes, hvis man er velbehandlet herpå. Behandling bør dog stoppet omkring GA 30, da koncentrationen, der passerer placenta, er høj i tredje trimester. Kan genoptages umiddelbart efter fødsel (obs: barn udsat for TNF inhibitor in utero må ikke få levende vaccine de første fem mdr.).<sup>155</sup>

### **Forløsning:**

#### **Forløsning:**

Der anbefales EDK før pressefasen for at undgå at blodtryk stiger, i hvert fald for takayasu, idet patienter med takayasu ofte har hypertensive problemer peripartum.<sup>155 156</sup>

Der er set øget tendens til sectio men primært grundet obstetriske årsager.<sup>157</sup>

### **Neonatal:**

Intet relevant fundet. For nogle af diagnoserne er der beskrevet neonatal affektion men risikoen er lav.

## Referenceliste:

1. Selskab DR. Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme. 2023
2. Iversen DS, Østgård RD, Lorenzen T, et al. [Diagnosing and treating rheumatoid arthritis]. *Ugeskr Laeger* 2018;180(44)
3. Sundhed.dk. Reumatoid Arthritis. 2022
4. Huang W, Wu T, Jin T, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology* 2023;42(3):855-70. doi: 10.1007/s10067-022-06436-0
5. Sim BL, Daniel RS, Hong SS, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2023;29(1):36-42. doi: 10.1097/rhu.0000000000001935
6. Tsai YC, Chang HC, Chiou MJ, et al. Fetal-neonatal and maternal pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2022;12(10):e059203. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059203 [published Online First: 20221026]
7. Kolstad KD, Mayo JA, Chung L, et al. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. *Bjog* 2020;127(1):70-78. doi: 10.1111/1471-0528.15970 [published Online First: 20191031]
8. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(8):1019-27. doi: 10.1002/acr.23730 [published Online First: 20190704]
9. Hellgren K, Secher AE, Grintborg B, et al. Pregnancy outcomes in relation to disease activity and anti-rheumatic treatment strategies in women with rheumatoid arthritis: a matched cohort study from Sweden and Denmark. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(9):3711-22. doi: 10.1093/rheumatology/keab894
10. Zbinden A, van den Brandt S, Østensen M, et al. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(7):1235-42. doi: 10.1093/rheumatology/key053
11. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(6):1262-71. doi: 10.1093/rheumatology/kez405
12. Bandoli G, Singh N, Strouse J, et al. Mediation of Adverse Pregnancy Outcomes in Autoimmune Conditions by Pregnancy Complications: A Mediation Analysis of Autoimmune Conditions and Adverse Pregnancy Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(2):256-64. doi: 10.1002/acr.24037 [published Online First: 20200109]
13. Tarplin S, Hubbard J, Green S, et al. Women with Rheumatoid Arthritis have similar rates of postpartum maternal outcomes compared to women without autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 2022;53:151975. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151975 [published Online First: 20220202]
14. Tian L, Zhang Z, Mao Y, et al. Association between pregnant women with rheumatoid arthritis and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(26):e34131. doi: 10.1097/md.00000000000034131
15. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2011;2011:345727. doi: 10.1155/2011/345727 [published Online First: 20111019]

16. Aljary H, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(4):618-24. doi: 10.1080/14767058.2018.1498835 [published Online First: 20180906]
17. Secher AEP, Granath F, Glinthorg B, et al. Risk of pre-eclampsia and impact of disease activity and antirheumatic treatment in women with rheumatoid arthritis, axial spondylarthritis and psoriatic arthritis: a collaborative matched cohort study from Sweden and Denmark. *RMD Open* 2022;8(2) doi: 10.1136/rmdopen-2022-002445
18. Sande AK, Dalen I, Torkildsen EA, et al. Pregestational maternal risk factors for preterm and term preeclampsia: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102(11):1549-57. doi: 10.1111/aogs.14642 [published Online First: 20230725]
19. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1534-42. doi: 10.1002/art.30210
20. Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011(☆). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(2):236-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.011 [published Online First: 20190323]
21. Herlin T. [Juvenile idiopathic arthritis]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(34):3941-6.
22. Sundhed.dk. Børneleddegigt. 2023
23. Remaeus K, Johansson K, Askling J, et al. Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1809-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210879 [published Online First: 20170629]
24. Mohamed MA, Goldman C, El-Dib M, et al. Maternal juvenile rheumatoid arthritis may be associated with preterm birth but not poor fetal growth. *J Perinatol* 2016;36(4):268-71. doi: 10.1038/jp.2015.193 [published Online First: 20151217]
25. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, et al. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):1119-25. doi: 10.1093/rheumatology/kes428 [published Online First: 20130204]
26. Ehrmann Feldman D, Vinet É, Bernatsky S, et al. Birth Outcomes in Women with a History of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(4):804-9. doi: 10.3899/jrheum.150592 [published Online First: 20160201]
27. García-Fernández A, Gerardi MC, Crisafulli F, et al. Disease course and obstetric outcomes of pregnancies in juvenile idiopathic arthritis: are there any differences among disease subtypes? A single-centre retrospective study of prospectively followed pregnancies in a dedicated pregnancy clinic. *Clin Rheumatol* 2021;40(1):239-44. doi: 10.1007/s10067-020-05404-w [published Online First: 20200918]
28. Gerosa M, Chighizola CB, Pregolato F, et al. Pregnancy in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease activity. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720x221080375. doi: 10.1177/1759720x221080375 [published Online First: 20220304]
29. Zhang-Jian SJ, Yang HY, Chiu MJ, et al. Pregnancy outcomes and perinatal complications of Asian mothers with juvenile idiopathic arthritis - a case-control registry study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18(1):9. doi: 10.1186/s12969-020-0404-8 [published Online First: 20200123]
30. Götestam Skorpen C, Lydersen S, Salvesen K, et al. A population-based study of caesarean section in women with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Adv Pract* 2023;7(2):rkad062. doi: 10.1093/rap/rkad062 [published Online First: 20230728]

31. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60071-8
32. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):282-95. doi: 10.1038/nrrheum.2016.42 [published Online First: 20160407]
33. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):747-56. doi: 10.1016/j.berh.2011.02.002
34. Mørk S, Voss A, Möller S, et al. Spondyloarthritis and Outcomes in Pregnancy and Labor: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(2):282-88. doi: 10.1002/acr.24111
35. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645 [published Online First: 20101124]
36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233 [published Online First: 20090317]
37. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(9):1482-9. doi: 10.1002/acr.22001
38. Hamroun S, Hamroun A, Bigna JJ, et al. Fertility and pregnancy outcomes in women with spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(4):1314-27. doi: 10.1093/rheumatology/keab589
39. Meissner Y, Rudi T, Fischer-Betz R, et al. Pregnancy in women with psoriatic arthritis: A systematic literature review of disease activity and adverse pregnancy outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(3):530-38. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.003 [published Online First: 20210415]
40. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol* 1998;25(1):120-4.
41. Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, et al. Pregnancy in axial spondyloarthropathy: A systematic review & meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(6):1269-79. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.011 [published Online First: 20200829]
42. Gangbe EM, Badeghiesh A, Baghlaif H, et al. Pregnancy, delivery, and neonatal outcomes among women with psoriatic arthritis, a population based study. *J Perinat Med* 2022;50(5):581-86. doi: 10.1515/jpm-2021-0468 [published Online First: 20220121]
43. Xie W, Huang H, Ji L, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(9):4018-28. doi: 10.1093/rheumatology/keab357
44. Meissner Y, Strangfeld A, Molto A, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with axial spondyloarthritis: pooled data analysis from the European Network of Pregnancy Registries in Rheumatology (EuNeP). *Ann Rheum Dis* 2022;81(11):1524-33. doi: 10.1136/ard-2022-222641 [published Online First: 20220812]
45. Götestam Skorpen C, Lydersen S, Salvesen K, et al. Caesarean section in women with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a population-based study. *RMD Open* 2023;9(1) doi: 10.1136/rmdopen-2022-002760
46. Morin M, Frisell T, Stephansson O, et al. Temporal trends in adverse pregnancy outcomes in axial spondyloarthritis in Sweden: a cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2023;5(3):e121-e29. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00001-2

47. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60074-4
48. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, et al. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169(6):1180-7. doi: 10.1111/bjd.12490
49. Fast A, Shapiro D, Ducommun EJ, et al. Low-back pain in pregnancy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1987;12(4):368-71. doi: 10.1097/00007632-198705000-00011
50. LaBan MM, Perrin JC, Latimer FR. Pregnancy and the herniated lumbar disc. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64(7):319-21.
51. Liuke M, Solovieva S, Lamminen A, et al. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(8):903-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0802974
52. van der Windt DA, Simons E, Riphagen, II, et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(2):Cd007431. doi: 10.1002/14651858.CD007431.pub2 [published Online First: 20100217]
53. Whiles E, Shafafy R, Valsamis EM, et al. The Management of Symptomatic Lumbar Disc Herniation in Pregnancy: A Systematic Review. *Global Spine J* 2020;10(7):908-18. doi: 10.1177/2192568219886264 [published Online First: 20191226]
54. Lavy C, James A, Wilson-MacDonald J, et al. Cauda equina syndrome. *Bmj* 2009;338:b936. doi: 10.1136/bmj.b936 [published Online First: 20090331]
55. Paslaru FG, Giovani A, Iancu G, et al. Methods of Delivery in Pregnant Women with Lumbar Disc Herniation: A Narrative Review of General Management and Case Report. *J Med Life* 2020;13(4):517-22. doi: 10.25122/jml-2020-0166
56. Berkmann S, Fandino J. Pregnancy and childbirth after microsurgery for lumbar disc herniation. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(2):329-34. doi: 10.1007/s00701-011-1207-y [published Online First: 20111026]
57. Sundhed.dk. Systemisk lupus erytematosus (SLE). 2022
58. Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):514-21. doi: 10.1002/art.20864
59. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health* 2022;14:199-211. doi: 10.2147/ijwh.S282604 [published Online First: 20220215]
60. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3:iii9-12. doi: 10.1093/rheumatology/ken151
61. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)* 2020;99(16):e19797. doi: 10.1097/md.00000000000019797
62. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(3):292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.045
63. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126(1):76-82. doi: 10.1161/circulationaha.111.089268 [published Online First: 20120524]
64. Tani C, Zucchi D, Haase I, et al. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: results from a multicentre study. *Lupus Sci Med* 2022;9(1) doi: 10.1136/lupus-2022-000714

65. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J* 2017;21:16-047. doi: 10.7812/tpp/16-047 [published Online First: 20161109]
66. Lao M, Luo G, Dai P, et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Primary Sjögren's Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Therapy: A Multi-center Retrospective Study. *Rheumatol Ther* 2023;10(6):1725-39. doi: 10.1007/s40744-023-00608-3 [published Online First: 20231024]
67. Yang Y, Huang XX, Huo RX, et al. Impact of Sjögren's syndrome on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a systematic review and meta-analysis of studies published between years 2007-2022. *Arch Gynecol Obstet* 2023 doi: 10.1007/s00404-023-07259-3 [published Online First: 20231103]
68. Laíño-Piñeiro MC, Rúa-Figueroa I, Jiménez N, et al. Pregnancy outcomes in 1869 pregnancies in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Register (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum* 2023;61:152232. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152232 [published Online First: 20230613]
69. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, et al. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(8):829-36. doi: 10.1177/0961203310397967 [published Online First: 20110504]
70. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2060-8. doi: 10.2215/cjn.00240110 [published Online First: 20100805]
71. Petri M. Prospective study of systemic lupus erythematosus pregnancies. *Lupus* 2004;13(9):688-9. doi: 10.1191/0961203303lu2006oa
72. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):435-47. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.005
73. Saavedra MA, Sánchez A, Morales S, et al. Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(2):180-5. doi: 10.1177/0961203314552116 [published Online First: 20140924]
74. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2018;77(4):549-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212224 [published Online First: 20180125]
75. Ho A, Barr SG, Magder LS, et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2350-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2350::aid-art398>3.0.co;2-a
76. Crisafulli F, Andreoli L, Zucchi D, et al. Variations of C3 and C4 Before and During Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus: Association With Disease Flares and Obstetric Outcomes. *J Rheumatol* 2023;50(10):1296-301. doi: 10.3899/jrheum.2022-1135 [published Online First: 20230501]
77. Mehta B, Luo Y, Xu J, et al. Trends in Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Systemic Lupus Erythematosus in the United States: A Cross-sectional Analysis. *Ann Intern Med* 2019;171(3):164-71. doi: 10.7326/m19-0120 [published Online First: 20190709]
78. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):91-6. doi: 10.1080/714904302
79. Borella E, Lojacono A, Gatto M, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res* 2014;60(2-3):170-6. doi: 10.1007/s12026-014-8572-6



80. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;163(3):153-63. doi: 10.7326/m14-2235
81. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2012;31(5):813-9. doi: 10.1007/s10067-012-1941-4 [published Online First: 20120127]
82. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1897-904. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.063
83. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011;38(9):1906-13. doi: 10.3899/jrheum.100997 [published Online First: 20110601]
84. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009;18(4):342-7. doi: 10.1177/0961203308097575
85. Duan J, Ma D, Wen X, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus* 2021;30(7):1163-74. doi: 10.1177/09612033211007199 [published Online First: 20210415]
86. Do SC, Rizk NM, Druzin ML, et al. Does Hydroxychloroquine Protect against Preeclampsia and Preterm Delivery in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies? *Am J Perinatol* 2020;37(9):873-80. doi: 10.1055/s-0039-3402752 [published Online First: 20200103]
87. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2017;9:37-53. doi: 10.2147/oarr.S87828 [published Online First: 20170310]
88. Ntali S, Nikolopoulos D, Pantazi L, et al. Remission or low disease activity at pregnancy onset are linked to improved foetal outcomes in women with systemic lupus erythematosus: results from a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(9):1769-78. doi: 10.55563/clinexprheumatol/g4rby6 [published Online First: 20220105]
89. Braga A, Barros T, Faria R, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: A retrospective single-center study of 215 pregnancies from Portugal. *Lupus* 2021;30(13):2165-75. doi: 10.1177/09612033211050340 [published Online First: 20211024]
90. Mehta B, Jannat-Khah D, Glaser KK, et al. Fetal and maternal morbidity in pregnant patients with Lupus: a 10-year US nationwide analysis. *RMD Open* 2023;9(1) doi: 10.1136/rmdopen-2022-002752
91. selskab Df. IUGR - guideline. 2014
92. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, et al. Children born to SLE and APS mothers. *Lupus* 2014;23(12):1246-8. doi: 10.1177/0961203314538109
93. Vinet É, Bernatsky S. Outcomes in Children Born to Women with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(2):263-73. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.006 [published Online First: 20170314]
94. Dur ES, Tanwir T, Raza A, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancies in women with SLE: Experience from a tertiary care center of Asia. *Lupus* 2023;32(9):1126-33. doi: 10.1177/09612033231184675 [published Online First: 20230616]
95. Khogali HI, Al-Bluwi GSM, Guy Pedo V, et al. Maternal and fetal health outcomes in systemic lupus erythematosus pregnancies in the Emirati population: A comparative

- study. *Lupus* 2023;32(12):1453-61. doi: 10.1177/09612033231204650 [published Online First: 20231002]
96. Zhang X, Wu X, Chen L, et al. Autoimmune diseases and risk of gestational diabetes mellitus: a Mendelian randomization study. *Acta Diabetol* 2023 doi: 10.1007/s00592-023-02190-0 [published Online First: 20231007]
  97. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838 [published Online First: 20140124]
  98. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3187-94. doi: 10.1002/art.20554
  99. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142(6):678-83. doi: 10.1067/mpd.2003.233
  100. Ma J, Li Z, Song H, et al. High-risk groups of neonatal lupus erythematosus in term infants: a birth cohort study. *Eur J Pediatr* 2023 doi: 10.1007/s00431-023-05283-8 [published Online First: 20231017]
  101. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16(4):427-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.010 [published Online First: 20170214]
  102. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
  103. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-11. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::Aid-anr1>3.0.Co;2-f
  104. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(10):1687-702. doi: 10.1002/art.42624 [published Online First: 20230828]
  105. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep* 2022;23(12):85. doi: 10.1007/s11926-021-01038-2 [published Online First: 20220105]
  106. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev* 2019;18(4):406-14. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006 [published Online First: 20190215]
  107. al SKe. Practical management of the pregnant patient with rheumatic disease. *Oxford University Press* 2021
  108. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770 [published Online First: 20160725]
  109. DSTH D. Graviditetsrelateret tromboserisikovurdering, udredning, profylakse og behandlingsretningslinje 2023. 2023

110. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Kuriya B, et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs during pregnancy and risk of preeclampsia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(11):1730-8. doi: 10.1002/acr.21807
111. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM, et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):264-69. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211641 [published Online First: 20171101]
112. Yu X, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2021;21(1):57. doi: 10.3892/etm.2020.9489 [published Online First: 20201119]
113. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14(6):498-502. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.012 [published Online First: 20150121]
114. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):273.e1-73.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.078 [published Online First: 20150930]
115. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):Cd004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub2 [published Online First: 20070418]
116. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(7):613-22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559 [published Online First: 20170628]
117. DSOG. Acetylsalicylsyre i graviditeten. *Guideline* 2021
118. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013;40(4):425-9. doi: 10.3899/jrheum.120576 [published Online First: 20130215]
119. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood* 2014;123(6):822-8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958 [published Online First: 20131219]
120. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19(1):58-64. doi: 10.1177/0961203309347794 [published Online First: 20091106]
121. De Carolis S, Botta A, Garofalo S, et al. Uterine artery velocity waveforms as predictors of pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:530-9. doi: 10.1196/annals.1422.056
122. Killian M, van Mens TE. Risk of Thrombosis, Pregnancy Morbidity or Death in Antiphospholipid Syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:852777. doi: 10.3389/fcvm.2022.852777 [published Online First: 20220301]
123. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(2):267-85, vi. doi: 10.1016/j.rdc.2007.02.005
124. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):525.e1-25.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.026 [published Online First: 20170130]

125. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2311-8. doi: 10.1002/art.34402
126. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016;3(1):e000131. doi: 10.1136/lupus-2015-000131 [published Online First: 20160112]
127. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(10):102901. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102901 [published Online First: 20210716]
128. DSOG. Fosterovervågning under fødslen – Indikationer. DSOG guideline, 2017. . 2017
129. Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, et al. Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018;27(10):1679-86. doi: 10.1177/0961203318787032 [published Online First: 20180717]
130. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5(5):Cd012852. doi: 10.1002/14651858.CD012852.pub2 [published Online First: 20200502]
131. Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(11):1893-900. doi: 10.1080/14767058.2017.1419179 [published Online First: 20180105]
132. Tang K, Zhou J, Lan Y, et al. Pregnancy in adult-onset dermatomyositis/polymyositis: A systematic review. *Am J Reprod Immunol* 2022;88(5):e13603. doi: 10.1111/aji.13603 [published Online First: 20220823]
133. Váncsa A, Ponyi A, Constantin T, et al. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int* 2007;27(5):435-9. doi: 10.1007/s00296-006-0239-8
134. Kolstad KD, Fiorentino D, Li S, et al. Pregnancy outcomes in adult patients with dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(6):865-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.005 [published Online First: 20171120]
135. Che WI, Hellgren K, Stephansson O, et al. Pregnancy outcomes in women with idiopathic inflammatory myopathy, before and after diagnosis-a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2572-80. doi: 10.1093/rheumatology/kez666
136. Cavalli S, Lonati PA, Gerosa M, et al. Beyond Systemic Lupus Erythematosus and Anti-Phospholipid Syndrome: The Relevance of Complement From Pathogenesis to Pregnancy Outcome in Other Systemic Rheumatologic Diseases. *Front Pharmacol* 2022;13:841785. doi: 10.3389/fphar.2022.841785 [published Online First: 20220215]
137. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7. doi: 10.1056/nejm197502132920706
138. Misumi LS, Souza FH, Andrade JQ, et al. Pregnancy outcomes in dermatomyositis and polymyositis patients. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(2):95-102. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.001 [published Online First: 20141107]
139. Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Codina A, et al. "Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy": report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(2):234-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.004 [published Online First: 20140509]

140. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(10):1168-72. doi: 10.1093/rheumatology/keg318 [published Online First: 20030530]
141. Zhong Z, Lin F, Yang J, et al. Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(8):1272-75. doi: 10.1093/rheumatology/kex070
142. Gupta L, Zanwar A, Ahmed S, et al. Outcomes of Pregnancy in Women With Inflammatory Myositis: A Cohort Study From India. *J Clin Rheumatol* 2020;26(5):165-68. doi: 10.1097/RHU.0000000000000996
143. Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2011;31(1):113-5. doi: 10.1007/s00296-009-1166-2 [published Online First: 20091021]
144. Yassae M, Kovarik CL, Werth VP. Pregnancy-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2009;145(8):952-3. doi: 10.1001/archdermatol.2009.159
145. Nagy-Vincze M, Vencovsky J, Lundberg IE, et al. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients in a multicenter study. *J Rheumatol* 2014;41(12):2492-4. doi: 10.3899/jrheum.140438
146. Lazzaroni MG, Crisafulli F, Moschetti L, et al. Reproductive Issues and Pregnancy Implications in Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;64(3):321-42. doi: 10.1007/s12016-021-08910-0 [published Online First: 20220118]
147. Sobanski V, Launay D, Depret S, et al. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(11):1161-73. doi: 10.1080/1744666X.2016.1194201 [published Online First: 20160608]
148. Braun J, Balbir-Gurman A, Toledano K, et al. Favourable outcome of planned pregnancies in systemic sclerosis patients during stable disease. *Scand J Rheumatol* 2022;51(6):513-19. doi: 10.1080/03009742.2021.1964178 [published Online First: 20211012]
149. Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM, et al. Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2020;47(6):881-87. doi: 10.3899/jrheum.181460 [published Online First: 20190901]
150. Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(4):572-87. doi: 10.1093/rheumatology/keu394 [published Online First: 20141203]
151. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 2012;64(6):1970-7. doi: 10.1002/art.34350 [published Online First: 20111228]
152. Barilaro G, Castellanos A, Gomez-Ferreira I, et al. Systemic sclerosis and pregnancy outcomes: a retrospective study from a single center. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):91. doi: 10.1186/s13075-022-02783-0 [published Online First: 20220427]
153. Kamper-Jørgensen M, Gammill HS, Nelson JL. Preeclampsia and scleroderma: a prospective nationwide analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(5):587-90. doi: 10.1111/aogs.13296 [published Online First: 20180208]
154. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):927-34. doi: 10.1097/01.AOG.0000308710.86880.a6
155. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(2):239-47. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.005 [published Online First: 20170315]

156. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, et al. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):A447-59. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.019 [published Online First: 20111203]
157. Ross C, D'Souza R, Pagnoux C. Pregnancy Outcomes in Systemic Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22(10):63. doi: 10.1007/s11926-020-00940-5 [published Online First: 20200826]
158. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, et al. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1370-4. doi: 10.1002/acr.21983
159. Partalidou S, Mamopoulos A, Dimopoulou D, et al. Pregnancy outcomes in Takayasu arteritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):546. doi: 10.1038/s41598-023-27379-9 [published Online First: 20230111]

#### **Appendikser:**

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Appendiks 3: Evidenstabeller