

Graviditet i forbindelse med reumatoid artrit

Lene Terslev & Bente Danneskiold-Samsøe

Resumé

Da reumatoid artrit (RA) også rammer kvinder i den fertile alder vil spørgsmål vedrørende interaktionen mellem sygdommen og graviditet naturligt opstå hos de kvinder, der overvejer graviditet.

Denne oversigt beskriver overvejelser og forholdsregler inden en eventuel graviditet samt RA's påvirkning af fertiliteten, graviditetsforløbet og fostret samt graviditetens effekt på sygdommen. Desuden gennemgås behandlingsmuligheder i forbindelse med graviditeten og puerperiet.

Sygdommen reumatoid artrit (RA) afficerer også kvinder i den fertile alder (80% af patienterne er i alderen 30-50 år), og spørgsmål omkring interaktion mellem graviditet og sygdom vil derfor naturligt opstå i denne patientgruppe. Grundig information vil give kvinden mulighed for at forberede sig bedst muligt på graviditeten og på tiden efter fødslen, som erfaringsmæssigt er en vanskelig periode. Formålet med denne oversigt er at beskrive de overvejelser og forholdsregler, der er knyttet til en graviditet, samt hvilke behandlingsmuligheder, der eksisterer op til, under og efter en graviditet.

Planlægning af graviditeten

Graviditeten bør planlægges, mens sygdommen er i en rolig fase, dvs. i en periode, hvor medicinsk behandling kan undværes, og sygdomsaktiviteten er lav [1].

Antallet af børn og intervallet mellem dem afhænger selvfølgelig af den enkelte kvindes ønske, men sværhedsgraden af hendes sygdom bør også tages i betragtning. Der foreligger ingen klinisk dokumenterede undersøgelser på dette område, men i en norsk interview- og spørgeskemaundersøgelse om reumatisk sygdom og graviditet baseret på 60 gigtramte mødre belyser man emnet [2]. I denne undersøgelse rådede ca. 75% af de adspurgte kvinder andre gigtramte kvinder til at få et eller to børn, til at graviditeterne ikke skulle følge for tæt efter hinanden, og til at de helst skulle være planlagte. Desuden mente kvinderne, at der var et stort behov for information, rådgivning og praktisk vejledning fra sundhedspersonalens side, både i planlægningsfasen, under og efter en graviditet. De mente desuden, at partneren og den øvrige familie burde inddrages i dette.

Fertilitet

Man har tidligere ment, at reumatisk sygdom kunne have indflydelse på fertiliteten [3], men nyere studier viser snarere, at RA-patienter har normal fertilitet, men nedsat befrugtningsevne (fekundation) sammenlignet med baggrundsbefolkningen [4].

Arvelighed

I forbindelse med stillingtagen til en eventuel graviditet kan der være behov for rådgivning i spørgsmålet om sygdommens mulige arvelighed. RA er ikke arvelig i klassisk forstand, men der er en let øget disposition for sygdommen hos førstegeneration af slægtninge til reumatiske patienter. I et nyt dansk studie af både monozygote og dizygote tvillinger har man vist, at de arvelige faktorer synes at være af mindre betydning end miljøet for udviklingen af RA [5].

Medicinsk behandling under graviditeten

Som hovedregel bør kvinden ikke indtage medicin under graviditeten. 20-30% af de gravide RA-patienter vil muligvis få behov for samtidig medicinsk behandling pga. lokal opblussen eller systemisk sygdom [6]. I sagens natur er det umuligt at foretage kontrollerede undersøgelser om sikkerheden af giftbehandling under en graviditet. De erfaringer, som man har, stammer overvejende fra retrospektive opgørelser af graviditeter, der er gennemført under medicinsk behandling, hvorfor forsigtighed under alle omstændigheder må tilrådes. En oversigt over, hvilke stoffer der kan anvendes, hvis medicinsk behandling ikke kan undgås i forbindelse med graviditet, kan ses i **Tabel 1**. Medicinsk behandling af den gravide RA-patient indebærer en vurdering af de risici og gener, som sygdommen måtte have for såvel den gravide som fosteret, og de risici og fordele, der måtte være ved det enkelte præparat. Ved graviditeter, hvor medicinsk behandling er absolut nødvendig, er de første 12 uger og de sidste fire uger de mest sårbare for fostret. Organogenesis finder sted i det første trimester, hvor medicinen kan give malformationer, og sidst i graviditeten kan medicinen påvirke fosteret og give funktionelle abnormaliteter i form af f.eks. påvirkning af den føtale cirkulation ved for tidlig lukning af ductus arteriosus [7]. Andre langtidseffekter på barnet som følge af medicinering under graviditeten kendes ikke.

Graviditetens indvirkning på den reumatiske sygdom

Ikke alle RA-patienter reagerer ens på graviditet. Det er endnu uafklaret, hvorfor nogle kvinder oplever bedring i sygdommen under graviditeten og andre ikke.

At graviditet ofte har en positiv indflydelse på RA-symptomerne har været kendt siden 1938, hvor *Hench* [26] beskrev sin erfaring fra 22 kvinder med RA. I efterfølgende studier har man siden bekræftet hans observationer.

Ca. 75% af patienterne oplever markant bedring af symptomerne under graviditeten, de fleste i løbet af det første trimester. Denne symptombedring omfatter overvejende

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Graviditet og medicinsk behandling.

Præparat	Fosterskadende virkning	Kan anvendes af gravide
NSAID ^a (kun acetylsalicylsyre og endomethacin er dybtgående undersøgt, og der findes kun begrænset erfaring med de øvrige præparater) [7-10].	Indomethacin, højdosis acetylsalicylsyre, aceclofenac og phenylbutazon er teratogene ved dyreforsøg og meloxicam er fetotoksisk ved dyreforsøg. Etodolac, fenbufen, fluriprofen, ibuprofen, ketoprofen, lornox-icam, naproxen, piroxicam, suldinac, tenoxicam, tiaprofensyre og tolfenamsyre har ikke vist sig at være teratogene ved dyreforsøg.	Ja, om nødvendigt, men forsigtighed bør udvises i første trimester [10]. The American Collaborative Perinatal Project omfattede >50.000 moder-barnforhold hvor acetylsalicylsyre og andre NSAID blev givet i første trimester, uden der blev fundet øget risiko for medfødte malformationer. Prænatal påvirkning af NSAID-præparater øger risikoen for præmatur lukning af ductus arteriosus [11]. Påvirkningen af ductus arteriosus er sjælden før uge 27, men risikoen øges derefter [12]. I de fleste tilfælde er påvirkningen reversibel i løbet af 24 timer. Prænatal påvirkning med NSAID kan hæmme fostrets nyrefunktion idet UL-undersøgelser af gravide i NSAID-behandling har vist reduktion i mængden af amnionvæske. Efter seponering af NSAID-præparatet er der set normalisering af mængden af amnionvæske i løbet af 48 timer [13, 14]. Behandlingen bør stoppes 8 uger før termin pga. øget blødningsrisiko hos mor og barn og pga. præparaternes vejhæmmende effekt.
Selektive COX-2-hæmmere ^b [10]	Erfaring savnes. Er teratogent i dyrestudier.	Må frarådes indtil videre.
Paracetamol [10]	Ikke rapporteret.	Ja, i terapeutiske doser til korttidsbehandling [15].
Codein [10]	Muligvis teratogent ved dyreforsøg.	Tilbageholdenhed tilrådes, da der foreligger modstridende oplysninger om teratogenicitet hos mennesker. Der er kasuistiske rapporter om abstinenssymptomer hos det nyfødte barn [15].
Tramadol [10]	Ikke rapporteret. Ved dyreforsøg er der påvist dosisafhængig embryotoksicitet samt væksthæmning og påvirket adfærdsmønster [15].	Nej Erfaring savnes. Risiko for abstinens hos det nyfødte barn [15].
Prednisolon og prednison [7, 8, 16]	Ikke rapporteret. Muligvis medvirkende til intrauterin [8]. væksthæmning	Ja, dog bør betamethason og dexamethason frarådes, da de krydser placenta-barrieren og påvirker fosterets immunsystem og endokrine system. Lave doser tilrådes. Moderen skal følges pga. risiko for de vanlige bivirkninger ved præparaterne. Kortikosteroidbehandling kan forværre graviditetsassocieret hypertension og væskeretention. Pulsbehandling er ikke velundersøgt på gravide RA-patienter, og højdosis i.v. methylprednisolon-behandling krydser placenta-barrieren. Pulsbehandling bør kun anvendes med største forsigtighed. Behandling med kortikosteroider under graviditet for at undgå sygdomsacerbation kan ikke anbefales.
Methotrexat [7, 8, 17]	Ja, overvejende ved brug i første trimester i form af kraniale malformationer og gane-malformationer.	Nej, behandlingen bør pauseres minimum 3 mdr. før en graviditet planlægges. Behandling med folinsyre under prækonceptionen anbefales for at undgå neuralrørsdefekter [18]. Der er rapporteret om vellykkede graviditeter ved behandling i sidste del af graviditeten, men det bør dog kun ske ved livstruende situationer hos moderen [7, 15, 19].
Sulfasalazin [7, 10]	Ikke rapporteret. Erfaring haves kun fra patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.	Ja, om nødvendigt og da i doser <3 g daglig [7]. Salazopyrin kan inducere folinsyremangel, hvorfor samtidig behandling med folinsyre tilrådes. Der er en teoretisk risiko for kernicterus ved behandling med salazopyrin nær termin, men der foreligger ingen rapporter om svær neonatal kernicterus på baggrund af maternal behandling [15]. Ved 2.100 graviditeter hos patienter med inflammatorisk tarmsygdomme, der var i behandling salazopyrin alene eller i kombination med kortikosteroider, var der ingen øget forekomst af fødselsdefekter, patologisk gulsot eller væksthæmning sammenlignet med hos raske [15, 20, 21].
Chloroquin og hydroxychloroquin [7]	Muligvis	Nej, pga. lang halveringstid og tendens til ophobning i bl.a. det føtale indre øre. Dog har man i flere studier ikke fundet tegn på øget tendens til medfødte abnormaliteter hos børn af behandlede kvinder med RA.
Guld [7]	Vides ikke	Nej, erfaring på området er sparsom. Behandlingen bør stoppes, allerede når graviditeten planlægges eller bekræftes.
Penicillamin [7]	Muligvis	Nej, erfaring på området er sparsom. Behandlingen bør stoppes, allerede når graviditeten planlægges eller bekræftes.
Azathioprin [7, 8, 17]	Muligvis. Der er sporadiske rapporter om anomalier. Er teratogent i dyrestudier	Nej, erfaringen haves fra nyretransplanterede og patienter med systemisk lupus erythematosus, som har gennemført vellykkede graviditeter. Follow-upmaterialet har dog været for mangelfuldt, til at man kunne udelukke en mulig sammenhæng mellem anvendelsen af stoffet og øget forekomst af dødfødsel, aborter og abnormaliteter hos barnet. Der er desuden fundet tegn på kromosomanomalier hos klinisk normale spædbørn [8].

Fortsættes på næste side.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Fortsat ...

Præparat	Fosterskadende virkning	Kan anvendes af gravide
Leflunamid [22]	Vides ikke. Er embryo- og teratogent ved dyreforsøg.	Nej, erfaring på området er sparsom. Behandlingen bør pauseres minimum 24 måneder før en graviditet planlægges. Såfremt graviditet indtræffer tilrådes der behandling straks med cholestyramin.
Etanercept	Vides ikke.	Nej, etanerceptbehandling af gravide reumatiske patienter er ikke undersøgt. Ved dyreforsøg har man ikke kunnet påvise fosterskadende effekt af behandlingen, selv om den teoretisk foreligger. Tumor nekrotiserende faktor alfa (TNF-alfa) og andre cytokiner er af betydning for et graviditetsforløb [23]. Der foreligger en enkel kasuistisk beretning om en normaltforløbende graviditet og fødsel hos en kvinde, der var behandlet med etanercept [24].
Anakinra	Vides ikke.	Nej, erfaring savnes.
Infleximab [10]	Vides ikke	Nej, erfaring savnes. Behandlingen bør pauseres minimum 6 mdr. før en graviditet planlægges. Der foreligger kasuistiske meddelelser om en mulig sammenhæng mellem stoffet og præmaturitet, abort og kongenitte malformationer [25].

a) NSAID = *non steroidal anti-inflammatory drug*.

b) COX-2 = cyclooxygenase-2.

almentilstanden, funktionsindekset (vurderet ved Health Assessment Questionnaire, HAQ) og morgenstivheden [27]. Når forbedringen er indtrådt, varer den graviditeten igennem, og tilstanden kan endog bedres yderligere. Ca. 20% af patienterne oplever ingen bedring, og ganske få, ca. 5%, oplever en forværring. Sygdomsvarigheden før graviditeten, kvindens alder, tilstedeværelse af IgM-reumafaktor og sygdommens sværhedsgrad er alle uden betydning for, hvordan graviditeten påvirker sygdomsaktiviteten. Hvis der har været symptombedring i løbet af den første graviditet, er det mest sandsynligt, at dette også vil forekomme i efterfølgende graviditeter [7, 27, 28]. *Barret et al* viste dog i et prospektivt studie fra 1999 [29] en større spredning på graviditetens effekt på RA-symptomerne, idet op til en tredjedel af patienterne angav manglende effekt af graviditeten, og fuldstændig remission sås kun i 16% af tilfældene.

Den reumatiske sygdoms effekt på graviditet og foster

Der er fundet en let øget forekomst af såvel preeclampsia, præmatur fødsel og kejsersnit blandt kvinder med reumatisk sygdom [30], men også af lav fødselsvægt og tegn på intrauterin væksthæmning [31]. I et enkelt studie rapporterer man desuden om en let øget forekomst af medfødte misdannelser såsom medfødte tumorer, hernier, stofskiftesygdomme, organomalier og kromosomfejl, som ikke tidligere er fundet i gruppen af artritpatienter. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng med samtidig medicinsk behandling. Begge studier omfatter dog ud over RA også juvenil RA og ankyloserende spondylit. I et nyligt publiceret studie [1] har man ikke kunnet påvise en øget forekomst af preeclampsia eller præmatur fødsel. Dog fandt man også i dette studie, som i et tidligere, lavere fødselsvægt blandt nyfødte af mødre med RA [1, 31]. Studiet viser, at patienter med aktiv polyartrit under graviditeten føder børn med lavere fødselsvægt end både patienter med inaktiv sygdom under graviditeten og en kontrolgruppe. Denne forskel i fødselsvægt blandt børnene var dog forsvundet i otte månedersalderen. Der er i studiet ikke blevet korrigeret for

medicinsk behandling af de gravide. Desuden adskilte patienterne med inaktiv sygdom under graviditeten sig ikke fra kontrolgruppen af raske kvinder, som også omfatter RA-patienter, som ikke opfylder de af American College of Rheumatology (ACR) opstillede kriterier fra 1987 [32].

Der synes ikke at være en øget risiko for abort, ektopisk graviditet eller dødfødsel blandt gravide med RA i forhold til raske kvinder [33, 34], men der er en øget risiko for postperinatal død i gruppen af patienter med inflammatorisk artrit [31].

Fødslen

RA forhindrer ikke en normal fødsel, men nedsat bevægelighed i hoftelæddene eller hofteproteser kan vanskeliggøre en vaginal fødsel, og kejsersnit kan i så fald komme på tale [35].

Sygdomsudvikling og medicinsk behandling efter fødslen

Såvel kvinder med hel eller delvis remission under graviditeten som kvinder med uændret eller forværret sygdomsforløb oplever øget sygdomsaktivitet postpartum. Sygdomsaktiviteten reciderer i løbet af de første 3 mdr. og efter 4 mdr. postpartum oplever op til 98% af kvinderne symptomforværring [27, 29, 36]. Denne forværring varer dog ikke ved, og tilstanden vender i løbet af ca. et år tilbage til det niveau, den havde før graviditeten [27]. Symptomernes tilbagevenden efter fødslen er uafhængige af, hvornår kvindens menstruation begynder igen, og om hun evt. ammer [35], om end der har været rejst formodning om, at amning kan forværre sygdomsopblussen postpartum hos førstegangsgravide [37].

Generelt vil kvinden opleve symptomerne som mere belastende end før graviditeten, fordi hun nu også har barnet at tage hånd om.

Man påbegynder ofte den antireumatiske behandling lige efter fødslen for at undgå den opblussen, der opstår i puerperiet. Dette kan påvirke amningen, idet nogle af stofferne kan genfindes i modermælken, og amning i disse tilfælde må frarå-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Medicinsk behandling og amning.

Præparat	Anvendelse til ammende
NSAID: [9, 10] (naproxen, piroxicam, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, tiaprofensyre og tolfenamsyre)	Ja I lave doser, som bør indtages samtidig med eller lige efter amning [9].
Selektive COX-2 ^a -hæmmere [10]	Erfaring savnes. Må frarådes indtil videre.
Paracetamol [10]	Ja Udskilles i modermælken. Stoffets plasmahalveringstiden er lang hos nyfødte og spædbørn. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammede barn.
Codein [10]	Ja [15] Udskilles kun i små mængder i modermælken. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos det ammede barn.
Tramadol [10]	Nej Udskilles i modermælken. Der foreligger dog ingen meddelelser om bivirkninger hos det ammede barn.
Prednisolon og prednison [16]	Ja I doser <20 mg daglig. Kan have en forøget virkning på tab af knogledensitet som under amning er upåvirkelig af samtidig calciumindtag.
Methotrexat [17]	Nej, da methotrexat udskilles i modermælken og kan ophobes i det neonatale væv. Risiko for immunosuppression, neutropeni, påvirkning af væksten og carcinogenesis [8].
Sulfasalazin [10]	Ja
Antimalariamidler [10]	Ja
Penicillamin [10]	Nej
Azathioprin [8]	Nej Udskilles i modermælken i lav koncentration. Risiko for immunosuppression, væksthæmning og carcinogenesis [8].
Leflunamid [22]	Erfaring savnes. Må frarådes indtil videre.
Guld [10]	Nej
Biologiske lægemidler (etanercept, infliximab og anakinra) [10, 23]	Erfaring savnes. Må frarådes indtil videre.

a) COX-2 = cyclooxygenase-2.

des (Tabel 2). Behandlingens påbegyndelse skal ske i samråd med moderen og under hensyntagen til fordelene og ulemperne ved amning set i relation til sygdommen og barnet [7].

Hjælpeforanstaltninger ved graviditet og fødsel

Til brug for at optimere graviditetsforløbet eksisterer der andre tiltag end den farmakoterapeutiske. Såvel under graviditeten som efter fødslen har den reumatiske kvinde brug for hvilepauser og aflastning i dagens løb. Et velfungerende netværk er ofte af stor betydning, men både ergo- og fysioterapeutiske tiltag kan gøre dagligdagen nemmere for kvinden.

Den ergoterapeutiske behandling sigter generelt på at give den reumatiske patient vejledning, information og psykisk støtte til at opnå en så aktiv og selvhjulpent dagligdag som muligt på trods af sygdommen. I forbindelse med en graviditet kan ergoterapeuten give vejledning i ledbeskyttelse og indøvelse af gode arbejdsstillinger og -rutiner i relation til barnepleje og -pasning. Samtaler om planlægning af dagligdagen både før og efter fødslen er vigtig kombineret med forslag til boligindretning (pusleplads og valg af barneseng m.m.) og brug af hjælpemidler.

Fysioterapien har til formål at styrke musklerne, fremme

ledbevægeligheden og lindre smerter, og fysioterapeuten kan sammensætte et individuelt træningsprogram til patienten. Daglige øvelser er en nødvendighed for de fleste patienter med reumatiske sygdomme, og det er vist, at dynamisk træningsterapi kan øge den fysiske formåen uden samtidig at forværre sygdommen eller smerterne [38]. For den gravide RA-patient er det især vigtigt at holde sig i form under graviditeten som forberedelse til fødslen. Der er kun få videnskabelige undersøgelser på dette område, men sauna og varme pakninger kan anvendes af de fleste [39]. Ultralyd på og omkring hofte- og bækkenpartiet må undgås [40], mens ultralyd på perifere led som f.eks. skulder eller akillesene ikke er kontraindiceret under graviditeten. Derimod må anvendelse af laser og kortbølge frarådes til gravide pga. manglende erfaring.

Summary

Lene Terslev & Bente Danneskiold-Samsøe:

Pregnancy in women with rheumatoid arthritis.

Ugeskr Læger 2003;165: 3077-81.

As rheumatoid arthritis (RA) also affects women in the child-bearing years questions about interaction between the disease

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

and a possible pregnancy are bound to arise. The article reviews the present knowledge of the influence of RA on fertility, inheritance, cause of pregnancy and its outcome, possible effect on the foetus and the disease post-partum and finally the treatment options before, during and after the pregnancy.

Reprints: Lene Terslev, Parker Institutet, Reumatologisk Klinik C, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg.
E-mail: Lene.Terslev@FH.HOSP.dk

Antaget den 28. januar 2003.
H:S Frederiksberg Hospital, Reumatologisk Klinik C, Parker Institutet.

Oak Foundation har støttet dette arbejde.

Litteratur

- Bowden AP, Barrett JH, Fallow W et al. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001;28:355-9.
- Ostensen M, Rugelsjoven A. *Revmatiker og småbarnsmor*. 1st ed. Trondhjem: Haraldus Medical Communications, 1994.
- Kay A, Bach F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 1965;24:169-73.
- Del Juno DJ. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function [thesis]. Houston: Texas University, 1988.
- Svendsen AJ, Holm NV, Kyvik K et al. Relative importance of genetic effects in rheumatoid arthritis: historical cohort study of Danish nationwide twin population. *BMJ* 2002;324:264.
- Griffin J. *Rheumatoid arthritis: biological effects and management*. Oxford: Oxford University Press, 1990:140-62.
- Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998;19:389-410.
- Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:149-67.
- Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:128-32.
- Kristensen MB, Friis H, Rassing MR, eds. *Lægemiddelkataloget*, 26 ed. København: Dansk Lægemiddelinformation, 2001.
- Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins* 1983;26:631-43.
- Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS et al. Indomethacin in the treatment of pre-mature labor. *N Engl J Med* 1988;319:327-31.
- Hickok DE, Hollenbach KA, Reilly SF et al. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160: 1525-30.
- Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:97-102.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:136-8.
- Ramsey-Goldman R. The risk of cytotoxic drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:133-5.
- Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-9.
- Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. *J Rheumatol* 2000;27:1872-5.
- Mogadam M, Dobbins WO III, Korelitz BI et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
- Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
- Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;57:945-66.
- Sills ES, Perloe M, Tucker MJ et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.
- Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2274-5.
- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious arthritis) arthritis, fibrositis, and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc* 1938;13:161-7.
- Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983;12:69-72.
- Neely NT, Persellin RH. Activity of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Tex Med* 1977;73:59-63.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M et al. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum* 1999;42: 1219-27.
- Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM et al. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:109-12.
- Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM et al. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28:352-6.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Nelson JL, Voigt LF, Koepsell TD et al. Pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis before disease onset. *J Rheumatol* 1992;19:18-21.
- Johnson MJ. Obstetric complications and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:169-82.
- Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:195-212.
- Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;12:227-9.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M et al. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1010-5.
- Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M et al. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- Hasan J, Karvonen MJ, Piironen P. Special review. I. Physiological effects of extreme heat as studied in the Finnish »sauna« bath. *Am J Phys Med* 1966;45:296-314.
- McLeod DR, Fowlow SB. Multiple malformations and exposure to therapeutic ultrasound during organogenesis. *Am J Med Genet* 1989;34:317-9.