

Gentagne graviditetstab

Maria Christine Krog¹, Astrid Marie Kolte^{1,2}, Karen Husby¹, Pia Egerup¹, Elisabeth Clare Larsen¹, Ole Bjarne Christiansen^{1,3} & Henriette Svarre Nie Isen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Enheden for Gentagne Graviditetstab, Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
 2) Gynækologisk-Obstetriske Klinik, Rigshospitalet
 3) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Aalborg Universitets-hospital

Ugeskr Læger
 2017;179:V11160834

Omkring 20% af alle verificerede graviditeter ender i et graviditetstab, og det er dermed den hyppigste graviditetskomplikation [1, 2]. Halvdelen af graviditetstabene skyldes føtale anomalier eller kromosomfejl, som er uforenelige med liv [3]. Den anden halvdel af fostrene afstødes på grund af årsager hos kvinden/parret. I daglig klinik er det ikke standard at undersøge, om tabene skyldes føtale årsager, men det er ofte den årsag, man giver som forklaring til patienterne. Den kliniske betegnelse abortus habitualis (AH) eller gentagne graviditetstab defineres i Europa som ≥ 3 konsekutive graviditetstab før gestationsuge (GA) 22 + 0. Tilstanden rammer 2-3% af alle kvinder [4] og forekommer lige så hyppigt som andre alvorlige graviditetskomplikationer såsom gestationel diabetes og præeklamsi. Hvis AH primært skyldtes tilfældige årsager som f.eks. føtale kromosomfejl, ville man forvente, at sandsynligheden for fødsel af et levende barn var uafhængig af antallet af tidligere tab. Det viser sig imidlertid, at prognosen ved AH er stærkt afhængig af antallet af tidligere graviditetstab (**Figur 1**) og kvindens alder [5]. Med stigende antal graviditetstab stiger sandsynligheden for, at det er et kromosomalt normalt foster, der aborteres [6, 7]. AH kan opdeles i primær AH (60%), der bruges om tilstanden hos kvinder, som kun har oplevet tidlige graviditetstab (før GA 22), og sekundær AH (SAH) (40%), der bruges om tilstanden hos kvinder, som inden graviditetstabene har født et barn (efter GA 22). AH er associeret med autoimmunitet, og der er en øget forekomst af kardiovaskulære sygdomme hos kvinder med AH og deres familier, hvilket kan indikere en fælles patogenese [8]. Søsken til kvinder med AH har en signifikant højere pergraviditetsrisiko for graviditetstab end den generelle befolkning, hvilket kan indikere en delvis

genetisk komponent [9]. Efter rækken af graviditetstab ses en øget risiko for obstetriske komplikationer i senere graviditeter i form af intrauterin væksthæmning (IUGR), sen intrauterin fosterdød og præeklamsi [10]. Endelig er AH en belastende og taburiset livsomstændighed, og der ses en signifikant højere forekomst af stress og depression hos de ramte kvinder end hos andre kvinder, der forsøger at blive gravide [11].

Denne artikel indeholder en kort gennemgang af relevant udredning af patienter med AH og en præsentation af Rigshospitalets aktuelle forskning, som primært handler om immunsystemets rolle hos patienter med uforklaret AH.

HENVISNING OG UDREDNING

AH er en multifaktoriel tilstand med en kombination af risikofaktorer hos den enkelte kvinde og mand (**Tabel 1**). Udredningen (**Tabel 2**) kan foregå ved henvisning til Enheden for Gentagne Graviditetstab på Rigshospitalet, som modtager patienter fra hele landet (**Tabel 3**).

Efter standardudredning finder man hos over halvdelen af parrene ingen entydig årsag, men ofte flere risikofaktorer, hvorfor tilstanden herefter kategoriseres som uforklaret AH. Denne gruppe af patienter er heterogen, og der arbejdes intensivt på at finde biomarkører til karakterisering af disse patienter med henblik på udvikling af individuel behandling.

Immunologiske forstyrrelser

En vellykket graviditet kræver et kompliceret immunologisk samspil. Fostres genom består af lige dele kromosomalt materiale fra forældrene, hvorfor en immunologisk tolerans i det materielle immunsystem over for det semiallogene foster er nødvendig. En graviditet har immunologisk set været sammenlignet både med transplantationsorganer og cancer, og de immunologiske forhold er i høj grad ukendte. I 10-30% af de normale graviditeter producerer moderen specifikke antistoffer mod paternelle antigener på fostercellerne [12], men dette korrelerer formentligt ikke med graviditetsudfald, hvilket indikerer forskellig grad af immunregulering. T-regulerende (Treg) lymfocytter menes at balancere niveauet af de proinflammatoriske T-hjælper-17 (TH17)-lymfocytter under den normale graviditet. Der er fundet et højt niveau af TH17 og lavere niveauer af Treg hos patienter med AH, hvilket kunne

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hos over halvdelen af henviste par, der har oplevet gentagne graviditetstab, findes der ingen entydig årsag til graviditetstabene, men mange har en immunologisk forstyrrelse, og en tredjedel af de henviste opnår ikke fødsel af et levende barn.
- ▶ »Big brother is killing you« - kvinder med sekundær abortus habitualis og en førstefødt dreng har dårligere prognose for levende fødsel, hvis de har en vævstype, der kan præsentere mandlige antigener.
- ▶ Tværfaglig forskning samt en individualiseret tilgang til patienten er afgørende for at forstå og behandle denne heterogene tilstand.

tyde på en defekt immunregulering [13]. *Natural killer* (NK)-lymfocytterne, som er en del af det innate immunforsvar og udgør 70% af lymfocytterne i uteruslimhinden, menes at regulere trofoblastinvasion og remodelering af spiralarterieinvasionen og menes derfor at være afgørende for korrekt implantation [14]. I immunologisk forskning inden for AH har man fokuseret på følgende overordnede områder: 1) autoimmunitet: den øgede forekomst af autoantistoffer hos patienter, der har oplevet AH og overhyppighed af autoimmune sygdomme, 2) det innate og adaptive immunrespons, hvor fokus er på høj koncentration af NK-celler i blod og endometrium, koncentrationen af cytokiner og forholdet mellem populationer af T-lymfocytter i blod og endometrium, og 3) vævstypopolymorfier, som er associeret med AH, samt vævstyperepresentation i placenta.

AKTUEL FORSKNING I DEN NATIONALE ENHED FOR GENTAGNE GRAVIDITETSTAB

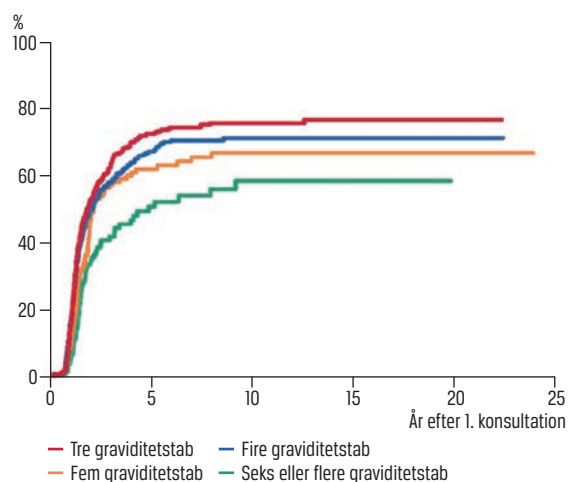
I enheden for Gentagne Graviditetstab på Rigshospitalet har vi i samarbejde med Aalborg Universitetshospital forsket i immunologiske årsager og behandling af AH i 30 år. Siden 2013 er par med uforklaret AH blevet opfordret til at deltage med blodprøver (DNA, RNA, plasma, serum) til en forskningsbiobank. I 2017 indsamles spyt, urin, afføring og endometriebiopsier. Prøverne anvendes i flere studier med det formål at identificere patienter med immunforstyrrelser, at forstå de underliggende mekanismer og at finde nye behandlinger.

Vævstyper

En række autoimmune sygdomme er associeret til bestemte vævstyper (humant leukocyt-antigen (HLA)-typer) og HLA-DRB1*03 findes hyppigere hos personer med Hashimotos tyroiditis og systemisk lupus erythematosus (SLE) end hos baggrundsbefolkningen og kaldes ofte autoimmunitetshaplotypen [15]. I to store case-kontrol-studier, der tilsammen udgør den største publicerede kohorte af HLA-typede patienter, der har oplevet AH, fandt vi, at HLA-DRB1*03-vævstypen er associeret med AH [16]. I et endnu ikke publiceret studie fandt vi, at nogle af de HLA-DRB1-alleler, som kan præsentere HY-antigener, er overrepræsenteret hos patienter, der har oplevet AH. Viden om, hvilke klasse II-HLA-alleler der disponerer til AH, kan give viden om, hvilke peptider på trofoblastceller og foster der er målet for de immunreaktioner, som formodes at være årsag til mange tilfælde af AH.

Nielsen fremsatte hypotesen om, at førstefødte drengebørn hos kvinder med SAH igangsætter en uhensigtsmæssig immunologisk reaktion imod antigener kodet af gener på Y-kromosomet (HY-antigener), hvis mødre har en HLA-klasse II-vævstype, som kan præsentere HY-antigener [17]. Man fandt øget forekomst af HY-antistoffer hos kvinder med SAH, og disse var asso-

FIGUR 1



Kaplan-Meier-kurver, som viser den procentvise andel af kvinder, der har oplevet gentagne graviditetstab og føder et levende barn, opdelt efter antal graviditetstab før første konsultation. Figuren er gengivet fra [5].

ciert med efterfølgende pigefødsler [18]. En anti-HY-immunreaktion kan forklare afstødning af fremtidige fostre hos denne gruppe af kvinder. Derudover har gruppen af kvinder med HY-præsenterende HLA-klasse II-vævstyper og en førstefødt dreng en dårligere langtidsprognose end øvrige kvinder med SAH [19].

Transplantationsverdenen er interesseret i at forstå, hvordan det semiallogene foster bliver accepteret af moderens immunforsvar under graviditeten, idet en sådan viden kan anvendes til en mere effektiv immunmodulering i forbindelse med organtransplantationer. En forskergruppe fra Utrecht i Holland (*Spierings et al*), som arbejder med at optimere transplantationer, har udviklet en særlig software, der vha. højopløselig HLA-typning kan prædiktere, hvorvidt eventuelle HLA-mismatches mellem foster og mor kan medføre en indirekte T-lymfocyt-aktivering (**Figur 2**) og en mulig immunmediert afstødning af fremtidige fostre [20]. Dette undersøges i en kohorte af kvinder med SAH, og formålet er at identificere dem, som har en immunreaktion imod det førstefødte barn.

Biomarkører

Der findes endnu ingen objektive screeningsværktøjer til diagnosticering af immunforstyrrelser hos kvinder med AH, bortset fra detektion af autoantistoffer. I et igangværende studie er formålet at finde biomarkører for immunaktivering i samarbejde med en anden forskergruppe i Utrecht.

Kvinder, der har oplevet AH, får signifikant højere risikoscore ved nakkefoldsskanning end baggrundsbefolkningen. Ved en risiko på over 1:300 tilbydes invasiv diagnostik, hvilket medfører 0,5% risiko for iatrogen abort. Risikoscoren beregnes ud fra kvindens alder, nakkefoldens tykkelse og serummarkørerne

TABEL 1

Risikofaktorer for gentagne graviditetstab.

Risikofaktor	Hyppighed % ^a	Komplikation	Udredning	Mulig behandling
Uterine anomalier	10-15	Septae, adhærencer/Ashermans syndrom, polypper, fibromer, malformationer: uterus bicornis, uterus didelphys etc.	Vaginal UL-skanning, hysteroskopi eller HSU	Kirurgisk resektion
Kromosomanomalier hos parret	2-4	Translokationer, inversioner, insertioner, deletioner	Traditionel kromosomanalyse	Genetisk rådgivning
Endokrine forstyrrelser	17-20	Hypo-/hypertyroidisme, PCOS, hypo-/hyperprolaktinæmi, diabetes	TSH, T3, T4, TPO-Ab, TGB-Ab, TrAb, SHBG, testosteron, østradiol, FSH, LH, prolaktin, HbA _{1c}	Levothyroxin, metformin, bromocriptin
Trombofilitilstande	5-20	Faktor V _{Leiden} , faktor II-genmutation, protein S/C og antitrombinmangel, antifosfolipidantistofsyndrom	Lupusantikoagulans, antikardiolipin-antistof IgM og IgG Evt. faktor II-mutation og faktor V _{Leiden}	Heparin eller lavmolekylært heparin, lavdosis acetylsalicylsyre
Immunologisk forstyrrelse	40	Forstyrrelser i det innate og adaptive immunsystem	HLA-DR-vævstypebestemmelse, anti-ds-DNA, ANA, MBL	Ig, hydroxychloroquin, prednison
Infertilitet	20-25	Høj alder: nedsat ovariereserve, dårlig oocyt-kvalitet, nedsat endometriereceptivitet. PCOS, endometriose	Vaginal UL-skanning Blodprøver: AMH, FSH, LH, østradiol	In vitro-fertilisation, ægdonation
Endometrieforstyrrelser	-	Dårlig receptivitet vs. hyperreceptivt endometrium Kronisk endometritis	Endometriebiopsi: undersøges for endometritis	Antibiotika, progesteron
Livsstilefaktorer	-	Overvægt: hyperinsulinæmi Rygning: påvirket oocyt-kvalitet Alkohol: uvist	-	Vægttab, rygestop
Påvirket sædkvalitet	-	DNA-fragmentation	Speciel sædanalyse for DNA-fragmentering foreslået	Sæddonation

AMH = antimüllersk hormon; ANA = antinukleære antistoffer; ds = dobbeltstrengt; FSH = follikelstimulerende hormon; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; HLA-DR = human leukocyt-antigen-antigen D-relateret; HSU = hysterosalpingoultrasonografi; Ig = immunoglobulin; LH = luteiniserende hormon; MBL = mannosebindende lektin; PCOS = polycystisk ovariesyndrom; SHBG = seksualhormonbindende globulin; T3 = triiodothyronin; T4 = levothyroxin; TGB-Ab = thyroxinbindende globulin-antistof; TPO-Ab = thyroideaperoxidaseantistof; TrAb = TSH-receptorantistof; TSH = thyroideastimulerende hormon; UL = ultralyd.

a) Omdiskuteret og behæftet med stor usikkerhed.

TABEL 2

Udredning.

Vandskanning, hysterosalpingografi eller (mini-) hysteroskopi^a
Karyotypebestemmelse af både kvinden og manden
Grundig anamnese, bl.a. med detaljeret reproduktiv historie og helbredshistorie også hos 1.-gradsslægtninge
Vævstypebestemmelse
Thyroideastatus
Trombofiliscreening
Autoantistofundersøgelser

a) Inden 1. samtale.

β -choriongonadotropin og *pregnancy associated plasma protein A* (PAPP-A). Sidstnævnte er korreleret med risiko for obstetriske komplikationer, som forekommer hyppigere hos kvinder, der har oplevet AH. Vi undersøger, om den høje risikoscore hos kvinder, der har oplevet AH, kun skyldes højere alder, eller om deres øgede risiko for obstetriske komplikationer og dermed skæve PAPP-A medfører den høje risikoscore.

Endometriet

I et samarbejde med gynækologer og patologer på Hvidovre Hospital og i Region Sjælland foretager vi prospektiv indsamling af endometriebiopsier på henvisningstidspunktet for at undersøge betydningen af kroniske infektioner og immunologiske markører.

Mikrobiomet

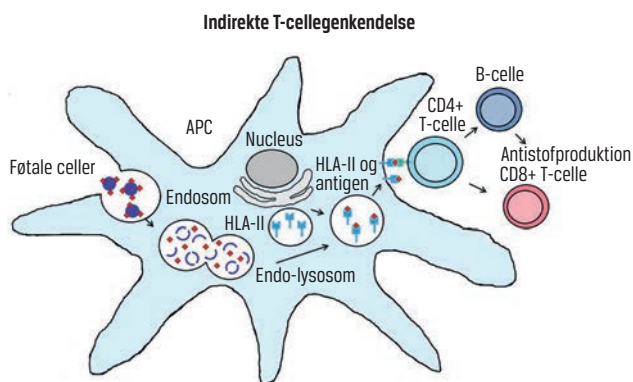
I de senere år er man blevet opmærksom på, at sammensætningen af kroppens mikroorganismer (mikrobiota) har stor betydning for reguleringen af immunsystemet. Signifikante ændringer i mikrobiota, og mikrobiotas samlede genom, mikrobiomet, er associe-

TABEL 3

Parret kan henvises til Enheden for Gentagne Graviditetstab, hvis de opfylder følgende kriterier.

Kvinden er < 40 år
3 konsekutive graviditetstab, både spontane tidlige/sene aborter og biokemiske graviditetstab
eller ≥ 2 konsekutive senaborter: gestationsalder > 12 + 0, hvor der er set fosterhjerteraktivitet ved nakkefoldsskanning

FIGUR 2



APC = antigenpræsenterende celle; HLA-II: humant leukocyt-antigen klasse II.

Endocytose/fagocytose af antigen, processering af antigen vha. lysosom ved bestemt pH. Sammensmeltning af HLA-II og antigen. Antigenpræsentation af HLA-II på overfladen til CD4+ T-hjælpercelle, som udskiller cytokiner og aktiverer enten CD8+ T-dræberceller eller aktiverer B-celler, som igangsætter en antistofproduktion.

ret til autoimmune sygdomme [21], og det er påvist, at bakterier kan regulere immunforsvaret bl.a. ved at inducere Treg, som kan kontrollere TH17-celler (proinflammatoriske) [22]. Kvinder, der har oplevet AH, kan have en ændret mikrobiota i tarmen, vagina og endometriet, hvilket teoretisk kan resultere i forfejlet immunregulering og graviditetstab. Dette undersøges nu i samarbejde med en forskningsgruppe på Karolinska Institutet i Stockholm.

Behandling

For langt hovedparten af par, der har oplevet AH, er der på nuværende tidspunkt ingen evidensbaseret behandling på trods af intensiv forskningsaktivitet. Den betydelige heterogenitet i tilstanden er formentlig grunden til dette. Der er ikke evidens for behandling med hverken immunglobulin (Ig), lavmolekylært heparin, acetylsalicylsyre eller progesteron blandt uselektede patienter med AH [23-25]. En metaanalyse har dog vist, at Ig måske har effekt ved SAH [14], og en igangværende undersøgelse viser tiltagende effekt ved stigende antal tidligere graviditetstab i SAH-gruppen. Malariamidlet hydroxychloroquin har været brugt til behandling af en række reumatologiske lidelser (bl.a. SLE og reumatoid arthritis) og er et velafprøvet medikament til brug under graviditeten [26]. Den immunmodulerende effekt består primært i at øge PH i lysosomer og derved hæmme immuncellers funktion (deriblandt antigenpræsentation (Figur 2)) samt en mulig hæmning af *toll-like* receptor 9 (TLR-9), som normalt aktiverer det innate immunsystem ved mødet med fremmede patogener [27].

Behandling med hydroxychloroquin har på Rigshospitalet været undersøgt *off label* til kvinder, der har haft mindst fire graviditetstab, og har vist en lovende effekt. Vi afventer tilladelser til at begynde en planlagt placebokontrolleret afprøvning.

KONKLUSION

Årsagerne til AH er talrige, og ofte har den enkelte patient en kombination af risikofaktorer, hvilket vanskeliggør korrekt diagnosticering og behandling. En tredjedel af alle henviste patienter opnår aldrig fødsel af et levende barn. Der arbejdes på at finde flere præcise biomarkører for underliggende forstyrrelser. Formålet er for rækken af graviditetstab at kunne forudsige, hvilke patienter der vil have en dårlig langtidsprognose og en højere risiko for sygdom senere i livet, herunder autoimmune og kardiovaskulære sygdomme. For at forstå de underliggende mekanismer forskes der i tæt samarbejde med andre tilgrænsende specialer som immunologi, reumatologi, endokrinologi og hæmatologi. Mulige behandlinger skal testes i placebokontrollerede forsøg, hvilket understreger nødvendigheden af centraliserede centre for AH. Det er fortsat nødvendigt at klarlægge årsagssammenhænge for at optimere behandlingsmulighederne og i sidste ende undgå gentagne tab af raske fostre og forebygge morbiditet hos de afficerede kvinder.

SUMMARY

Maria Christine Krog, Astrid Marie Kolte, Karen Husby, Pia Egerup, Elisabeth Clare Larsen, Ole Bjarne Christiansen & Henriette Svarre Nielsen:

Recurrent pregnancy loss

Ugeskr Læger 2017;179:V11160834

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as three or more consecutive pregnancy losses, and it affects 2-3% of couples trying to conceive. RPL is a multifactorial disorder, and only few evidence-based treatments are available. It is associated with an increased prevalence of stress and major depression, and also with immunogenetic markers, autoimmunity and an increase of the risk of cardiovascular disease in later life. Immunology seems to be a key element

in RPL, and further research is needed to understand the pathogenesis of this heterogeneous condition in order to develop personalized treatment.

KORRESPONDANCE: *Maria Christine Krog.*

E-mail: maria.christine.krog@regionh.dk

ANTAGET: 15. marts 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. april 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:1796-9.
- van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M et al. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1951-9.
- Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11:154.
- Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2012;119:37-43.
- Ogasawara M, Aoki K, Okada S et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-4.
- Carp H, Toder V, Aviram A et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678-82.
- Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 2013;127:1775-82.
- Nielsen HS, Steffensen R, Lund M et al. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25:1543-52.
- Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Mol Hum Reprod* 2011;17:379-85.
- Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30:777-82.
- Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:294-8.
- Wang WJ, Hao CF, Yi-Lin et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010;84:164-70.
- Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK et al. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol* 2014;72:129-40.
- Gough SCL, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007;8:453-65.
- Kruse C, Steffensen R, Varming K et al. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19:1215-21.
- Nielsen HS. Secondary recurrent miscarriage and H-Y immunity. *Hum Reprod Update* 2011;17:558-74.
- Nielsen HS, Wu F, Aghai Z et al. H-Y antibody titers are increased in unexplained secondary recurrent miscarriage patients and associated with low male : female ratio in subsequent live births. *Hum Reprod* 2010;25:2745-52.
- Kolte AM, Steffensen R, Christiansen OB et al. Maternal H-Y-restricting HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy. *Am J Reprod Immunol* 2016;76:400-5.
- Otten HG, Callis JJA, Kes C et al. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation. *Hum Immunol* 2013;74:290-6.
- Wu H, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012;3:4-14.
- Arpaia N, Campbell C, Fan X et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504:451-5.
- de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD004734.
- Egerup P, Lindschou J, Gluud C et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS ONE* 2015;10:e0141588.
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373:2141-8.
- Sperber K, Hom C, Peng Chao C et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:9.
- Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 2015;23:231-69.