



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom

KLINISK OVERSIKT

SYNNE DRAGESUND RØRVIK

synne.dr@hotmail.no

Hjerteavdelingen

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Synne Dragesund Rørvik er lege i spesialisering i hjertesykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGERID WEUM ABRAHAMSEN

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Ingerid Weum Abrahamsen er spesialist i blodsykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDERS EIVIND MYHRE

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Anders Eivind Myhre er spesialist i blodsykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har sittet i data- og sikkerhetskomite for Takeda.

CAMILLA DAO VO

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Camilla Dao Vo er spesialist i blodsykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EVA MELING ØDEGAARD

Øyeavdelingen

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Eva Meling Ødegaard er spesialist i øyesykdommer og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN BRUSERUD

Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk klinikk
Haukeland universitetssjukehus
og

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Øystein Bruserud er spesialist i blodsykdommer og professor emeritus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOBIAS GEDDE-DAHL

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus

og

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Tobias Gedde-Dahl er spesialist i blodsykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har sittet i ekspertpanel for Novartis og Takeda og mottatt forelesningshonorar fra Novartis.

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utforming og design, utarbeiding og revisjon av manus og godkjenning av innsendt manusversjon og figur.

Tor Henrik Anderson Tvedt er spesialist i blodsykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har deltatt i rådgivningsgruppe for Novartis.

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er en senkomplikasjon etter allogen stamcelletransplantasjon, og medfører kronisk inflammasjon og fibrose i forskjellige organer på grunn av feil regulering av donors immunceller. Sykdommen kan forekomme i alle organer, men sees hyppigst i hud, øyne, munnhule, gastrointestinaltraktus, genitalia, lunger, muskler, fascier og ledd. Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er assosiert med betydelig sykkelighet og dødelighet, og behandling krever tett samarbeid mellom forskjellige deler av spesialisthelsetjenesten. Vi gir i denne artikkelen en klinisk oversikt over kronisk transplantat-mot-vert-sykdom basert på ikke-systematiske litteratursøk og egne kliniske erfaringer.

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom er en spesifikk allogen immunreaksjon i hud, slimhinner eller lever, mens kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er en kompleks prosess i ett eller flere organsystemer og har likheter med autoimmune sykdommer (1). Noen symptomer ved akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom overlapper. Klassisk

kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon har kliniske manifestasjoner som har oppstått senere enn 100 dager etter transplantasjonen. Pasienter med både akutte og kroniske symptomer har såkalt overlappende syndrom (1).

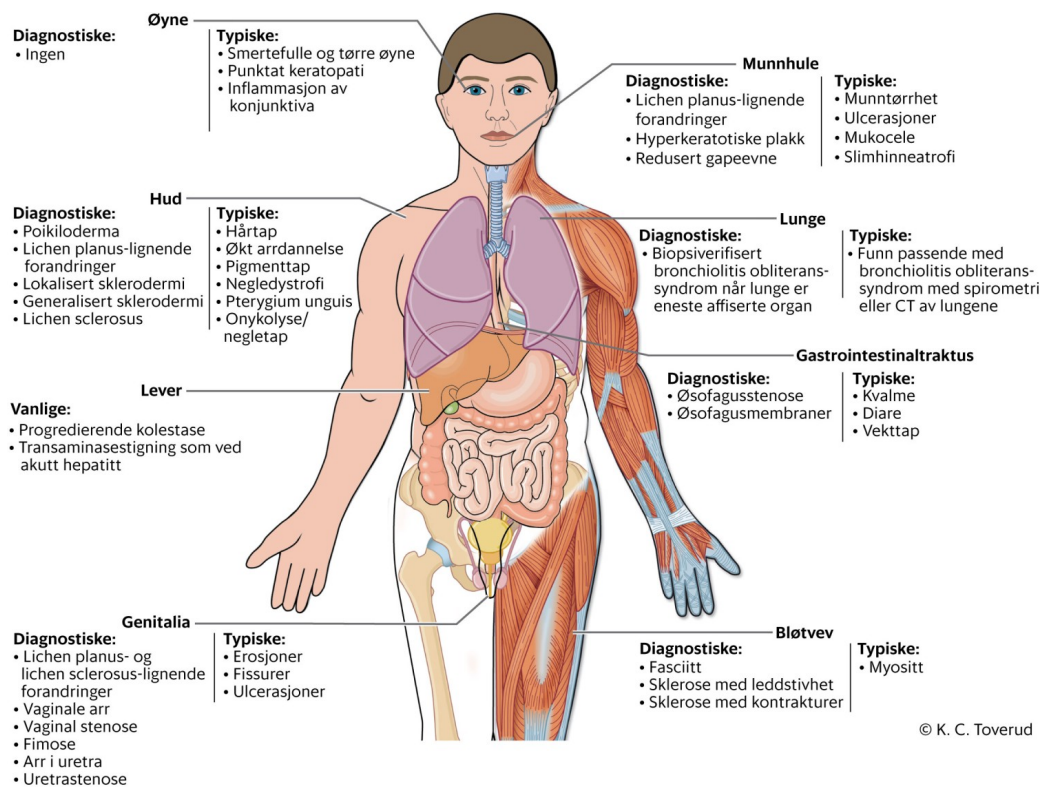
Patofysiologi og risikofaktorer

Når donor og pasient har identisk vevstype, reduseres risikoen for transplantat-mot-vert-sykdom. Pasientene trenger likevel profylaktisk immunsuppresjon den første tiden etter transplantasjonen for å stimulere utvikling av immunologisk toleranse. Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom oppstår om toleranse ikke oppnås (2). Første fase inntreer tidlig etter transplantasjonen, da vevsskade, som regel etter cellegift eller infeksjon, gir frisettning av vevsspesifikke peptider som gjenkjennes av donors T- og B-celler. Denne dysregulerte immunprosessen resulterer i en inflammatorisk vevsskade etterfulgt av fibrose med organskade (2).

De viktigste risikofaktorene for sykdommen er vevstypeuforlikelighet mellom donor og pasient, bruk av mobiliserte stamceller fra perifert blod, tidligere akutt transplantat-mot-vert-sykdom, høy pasientalder, kvinnelig donor til mannlig pasient og mangelfull profylakse som reduserer andelen transplanterte T-celler (3,4). Etter innføring av profylakse med antitymocytt-immunglobulin er forekomsten av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ved Oslo universitetssykehus redusert fra 47 % til 19 %, og andelen alvorlig sykdom fra 23 % til 11 % (5).

Klinisk presentasjon

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom debuterer oftest tre til tolv måneder etter stamcelletransplantasjonen, men hos ca. 10 % av pasientene debuterer symptomene senere. Predileksjonsorganer er øyne (48 %), munnhule (60 %), hud (67 %), tarm (30 %), genitalia (12 %), muskulatur, ledd (29 %) og lunger (50 %) (6). Presentasjonene klassifiseres som diagnostiske eller typiske (figur 1). En diagnostisk manifestasjon er tilstrekkelig for å stille diagnosen, mens ved typiske manifestasjoner stilles diagnosen etter bekreftende biopsi fra affisert organ (1).



Figur 1 Kliniske manifestasjoner ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Ved diagnostiske manifestasjoner kan diagnosen kronisk transplantat-mot-vert-sykdom stilles uten ytterligere undersøkelser, mens det ved typiske manifestasjoner kreves bekreftende funn med andre undersøkelser som biopsi.

HUDAFFEKSJON

Diagnostiske hudforandringer er poikiloderma (atrofi, pigmentforandringer og teleangiectasi), lichen planus-lignende forandringer (blårøde, flate papler eller plakk, med eller uten retikulær overflate og sølvaktig eller skinnende utseende), lokalisert sklerodermi, generalisert sklerodermi, eller lichen sclerosus. Typiske hudforandringer er fibrose, pigmenttap, negleforandringer og tap av hårvekst. Erytem og makulopapuløst utslett er overlappende med akutt transplantat-mot-vert-sykdom (1).

ØYEAFFEKSJON

Ingen av øyemanifestasjonene er diagnostiske, og diagnosen kan kun stilles med samtidige symptomer fra annet organ. Typiske symptomer er smertefulle og tørre øyne, punktate keratopati og inflammasjon av konjunktiva (7).

MUNNHULEAFFEKSJON

Diagnostiske manifestasjoner er lichen planus-lignende forandringer, hyperkeratotiske plakk eller fibrose med redusert gapeevne. Typiske forandringer er munntørhet, ulcerasjoner, mukocele og slimhinneatrofi, mens gingivitt, mukositt, smerter og erytem er regnet som overlappende med akutt transplantat-mot-vert-sykdom (8). Svie ved inntak av sitrusfrukter er en god indikasjon på munnhuleaffeksjon.

GASTROINTESTINAL AFFEKSJON

Stenoser i øvre halvdel av øsofagus eller øsofagusmembraner er diagnostiske, men forekommer sjelden. Kliniske funn som kvalme, diare og vekttap er hyppige og uspesifikke manifestasjoner (1).

GENITAL AFFEKSJON

Diagnostiske funn inkluderer lichen planus- og lichen sclerosus-lignende forandringer, vaginale sammenvoksninger, fimose, arrdannelse og stenosering av uretra hos menn. Typiske funn er erosjoner og fissur- og sår dannelse (9).

LUNGEAFFEKSJON

Bronchiolitis obliterans-syndrom er eneste tilstand som er diagnostisk. Spirometri med FEV₁ < 75 %, eller > 10 % reduksjon, FEV₁/FVC-ratio < 0,7, residualvolum > 120 % og luftretensjon med hyperklare lungeavsnitt på CT-undersøkelse og fravær av infeksjon er diagnostisk. Luftretensjon på CT ved maksimal inspirasjon og ekspirasjon, eller residualvolum > 120 % av forventet, anses som typisk. Bekreftelse med lungebiopsi er kun nødvendig dersom lunge er eneste affiserte organ. De første symptomene er oftest beskjedne, og spirometri anbefales seks og tolv måneder etter transplantasjon, og senere ved symptomer (10).

Andre senere lungekomplikasjoner som kryptogen organiserende pneumoni regnes ikke som kronisk transplantat-mot-vert-sykdom.

AFFEKSJON AV MUSKLER, FASCIER OG LEDD

Fasciitt og leddstivhet på grunn av fibrose i muskulatur, hud eller bindevev regnes som diagnostisk, mens myositt eller polymyositt regnes som typisk manifestasjon. Kardial myositt og perikarditt er uvanlige manifestasjoner (1).

LEVERAFFEKSJON

Vanligste manifestasjon er langsomt progredierende kolestase, og hos noen pasienter sees stigning av transaminaser som ved akutt hepatitt (11). Selv om kronisk transplantat-mot-vert-sykdom i lever ikke er uvanlig, regnes ikke leveraffeksjon alene som diagnostisk kriterium.

AFFEKSJON AV NERVESYSTEMET

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom i nervesystemet er sjelden, men inkluderer Guillain-Barré-syndrom, subakutt eller kronisk inflammatorisk nevropati, myasthenia gravis, sentralnervøs demyeliniserende sykdom og encefalitt. Affeksjon av nervesystemet regnes kun som kronisk transplantat-mot-vert-sykdom når samtidig annen organaffeksjon er bekreftet (12).

Gradering av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom

Skåringssystemer brukes for å kunne følge sykdomsutvikling og klassifisere alvorlighetsgrad (1). Hvert organ eller fokus skåres fra 0 til 3 poeng basert på symptomer og kliniske funn, der 0 poeng representerer ingen affeksjon, og 3 poeng er kronisk transplantat-mot-vert-sykdom med alvorlig organsvikt. Mild sykdom inkluderer affeksjon av ett eller to organer med 1 poeng, og ingen lungeaffeksjon. Moderat sykdom inkluderer tre eller flere affiserte organer med 1 poeng, minst ett organ med 2 poeng eller lungeaffeksjon med 1 poeng. Alvorlig sykdom inkluderer affeksjon av minst ett organ med 3 poeng eller lungeaffeksjon med 2 eller 3 poeng. Skåringssystemet er komplekst, og selv trent klinisk helsepersonell graderer ikke sykdommen konsistent uten hjelp av et elektronisk verktøy. eGVHD er et verktøy utviklet i samarbeid med den europeiske organisasjonen for benmargstransplantasjon (EBMT) (13). Med dette elektroniske hjelpemiddelet kan helsepersonell etter kort tid vurdere og angi korrekt grad av sykdommen (14). Alle stamcelletransplanterte pasienter skal vurderes med skåringssystemet hver tredje måned de første to årene etter transplantasjonen.

Behandling

Behandlingsmålene ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er å kontrollere sykdomsaktivitet og å redusere symptomer, funksjonsnedsettelse, organskade og ytterligere senkomplikasjoner i påvente av utviklet immunologisk toleranse. Særlig viktig er behandling av lungeaffeksjon for å begrense irreversibelt tap av lungevev.

Behandling styres etter omfang og alvorlighetsgrad av sykdommen. Ved mild sykdom benyttes lokalbehandling (15,16). Ved hud- og munnhuleaffeksjon velges lokalbehandling med steroidsalve, ved manglende effekt takrolimussalve. Ved øyeaffeksjon brukes kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel (dagtid) og nøytral øyesalve (nattetid). Dersom tåreproduksjonen er vedvarende lav, kan punktal okklusjon av tårekanaler eller harde sklerallinser vurderes. Ved konjunktivitt benyttes øyedråper med ciklosporin eller steroider. Ved gastrointestinal affeksjon benyttes budesonidkapsler eller klyster ved lokal inflammasjon i tynntarm og endetarm. Ved genital sykdom hos menn benyttes lokale steroider, hos kvinner benyttes i tillegg lokal eller systemisk østrogensubstitusjon. Regelmessig bruk av dilatator er anbefalt for å forebygge eller behandle vaginalstenose.

Ved moderat til alvorlig kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er førstelinjebehandling peroral prednisolon 0,5–1 mg/kg (16). Effekten kommer ofte sakte med første responsevaluering etter fire uker. Etter to til fire ukers behandling og respons, reduseres dosen med 25 % per uke til 20 mg per dag, deretter saktere. Ved tilbakefall etter seponering av en dose som ga sykdomskontroll, gjeninnsettes lavdose-prednisolon (opptil 10 mg per dag), og ny nedtrapping forsøkes etter et par måneder. Dersom det fortsatt er manglende respons på steroider, startes annen behandling for å unngå langvarig steroidbruk (16). Steroidrefraktær sykdom defineres som (i) progresjon tross behandling med prednisolon 1 mg/kg daglig i over to uker, (ii) fravær av bedring etter en til to måneder med prednisolon 0,5 mg/kg daglig, eller (iii) tilfeller der det ikke er mulig å redusere prednisolondosen til under 0,5 mg/kg daglig.

En rekke alternative immunsupprimerende behandlinger har vært forsøkt. Utfordringen er å oppnå tilstrekkelig effekt uten å samtidig øke risikoen for alvorlige opportunistiske infeksjoner. Ruksolitinib og ekstrakorporal fotofereose er vist å kunne ha effekt med samtidig akseptabel risiko for toksisitet ved langtidsbehandling (17,18).

Ruksolitinib medierer effekten av en rekke proinflammatoriske cytokiner, har ofte raskt innsettende effekt og kan anses som standardbehandling ved steroidrefraktær transplantat-mot-vert-sykdom. Dersom man ser manglende effekt etter tre måneder, forsøkes annen behandling.

Ekstrakorporal fotofereose er et alternativ til ruksolitinib ved steroidrefraktær sykdom. Ved fotofereose høstes leukocytter fra pasienten med leukaferese. Cellene behandles ekstrakorporalt med psoralen og bestråling med ultrafiolett lys, og infunderes deretter tilbake. Prosessen er immunmodulerende gjennom å aktivere monocytter og dendritiske celler som induserer immuntoleranse, mens man har liten grad av immunsuppresjon. Behandlingen krever spesialutstyr og trent helsepersonell, og utføres to dager på rad hver andre uke de første tre månedene. Behandlingseffekten kommer sent. Ved manglende effekt etter tolv uker avsluttes behandlingen, med unntak av tilfeller med sklerodermi og lungeaffeksjon, der lengre behandling er nødvendig.

Blant pasienter med steroidrefraktær transplantat-mot-vert-sykdom er median varighet av systemisk immunsuppresjon to til tre år. Omtrent 50 % av pasienter med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom vil kunne avslutte immunsupprimerende behandling innen syv år, men ca. 10 % vil kreve lengre systemisk behandling (19).

Infeksjonsprofylakse

Infeksjonsprofylakse etter allogent stamcelletransplantasjon reduserer risikoen for alvorlige og potensielt livstruende infeksjoner, som er vanligste dødsårsak ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Man anbefaler valaciklovir som antiviral profylakse og sulfametoksazol og trimetoprim mot infeksjon med *Pneumocystis jirovecii*, mens intravenøst immunglobulin anbefales ved alvorlig hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dL) eller residiverende infeksjoner (20–22). Profylakse mot muggsopp med posakonazol anbefales hvis pasienten behandles med prednisolon i dose over 20 mg per dag kombinert med

annen immunosupprimerende behandling (23). Pasienter med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom har lav respons på vaksiner, men å gjennomføre vaksiner etter Folkehelseinstituttets retningslinjer er nødvendig for å forhindre alvorlige infeksjoner (24). Levende vaksiner gis tidligst to år etter transplantasjonen, og kun til pasienter uten transplantat-mot-vert-sykdom, pågående immunosupprimerende behandling eller tilbakefall av grunnsykdom (16,24,25).

Behandling av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom i lunge

Ved bronchiolitis obliterans-syndrom gis peroral behandling med prednisolon 1–1,5 mg/kg kombinert med azitromycin, montelukast og inhalasjonssteroider (16). Dersom det er progresjon etter fire uker, startes annenlinjebehandling med ruxolitinib eller ekstrakorporal fotoferease. Lungeaffeksjon har alvorlig prognose og krever oppfølging ved universitetssykehus. Pasienter med progressivt lungetap uten annen komorbiditet, samt kreftfri overlevelse i flere år, kan vurderes for lungetransplantasjon.

Konklusjon

Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er relativt vanlig etter allogen stamcelletransplantasjon og medfører betydelig sykkelighet og dødelighet. Diagnostikk og oppfølging krever flerfaglig vurdering. Initial behandling omfatter lokale eller systemiske steroider, mens steroidrefraktær sykdom behandles med ruxolitinib eller ekstrakorporal fotoferease.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 389–401.e1. [PubMed][CrossRef]
2. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 2017; 377: 2565–79. [PubMed][CrossRef]
3. Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110: 4576–83. [PubMed][CrossRef]
4. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 2459–64. [PubMed][CrossRef]
5. Vo DD, Myhre AE, Abrahamsen IW et al. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 2015 – 2021. *Tidsskr Nor Legeforen* 2023; 143. doi: 10.4045/tidsskr.22.0521. [CrossRef]
6. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2012; 120: 2545–52, quiz 2774. [PubMed][CrossRef]
7. Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S et al. A Review of Ocular Graft-versus-Host Disease: Pathophysiology, Clinical Presentation and Management. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 1190–9. [PubMed][CrossRef]
8. Dean D, Sroussi H. Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Oral Health* 2022; 3: 903154. [PubMed][CrossRef]
9. Hamilton BK, Goje O, Savani BN et al. Clinical management of genital chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 803–10. [PubMed][CrossRef]

10. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1283–95. [PubMed][CrossRef]
11. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 1265–71. [PubMed][CrossRef]
12. Chen BJ. Chronic GVHD of the CNS. *Blood* 2022; 139: 1271–2. [PubMed][CrossRef]
13. Leuven UZ. eGVHD. <https://www.uzleuven.be/egvhd> Lest 19.12.2022.
14. Schoemans HM, Goris K, Van Durm R et al. The eGVHD App has the potential to improve the accuracy of graft-versus-host disease assessment: a multicenter randomized controlled trial. *Haematologica* 2018; 103: 1698–707. [PubMed][CrossRef]
15. Vogelsang GB, Pavletic SZ. *Chronic graft versus host disease: interdisciplinary management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
16. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing, 2019.
17. Zeiser R, Polverelli N, Ram R et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 228–38. [PubMed][CrossRef]
18. Jagasia M, Scheid C, Socié G et al. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv* 2019; 3: 2218–29. [PubMed][CrossRef]
19. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009; 114: 702–8. [PubMed][CrossRef]
20. Styczynski J, Reusser P, Einsele H et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757–70. [PubMed][CrossRef]
21. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–404. [PubMed][CrossRef]
22. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–238. [PubMed][CrossRef]
23. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann R et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3221–30. [PubMed][CrossRef]
24. Furuseth E. Vaksinasjon ved immunsvikt. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon-ved-sykdom/vaksinasjon-ved-medfodt-immunsvikt/> Lest 19.12.2022.
25. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44–100. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 13. mars 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0525

Mottatt 16.8.2022, første revisjon innsendt 14.11.2022, godkjent 19.12.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 3. juli 2023.