



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn og ungdom etter SARS-CoV-2-infeksjon

KLINISK OVERSIKT

YI HU

rxyihu@revmatismesykehuset.no

Revmatismesykehuset i Lillehammer

Yi Hu har bidratt med idé og igangsetting samt utarbeiding, revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Yi Hu er ph.d., spesialist i revmatologi og overlege.

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

ASTRID ELISABETH ROJAHN

Barneklubben

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Astrid Elisabeth Rojahn har bidratt med faglig innspill samt utforming, revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Astrid Elisabeth Rojahn er spesialist i barnesykdommer og overlege.

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

BERIT FLATØ

Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Berit Flatø har bidratt med faglig innspill samt utforming, revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Berit Flatø er ph.d., spesialist i revmatologi, overlege og professor.

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

Multiorgan inflammatorisk syndrom er en sjelden immunmediert senreaksjon på infeksjon med SARS-CoV-2 hos barn og ungdom. Pasientene kan bli alvorlig syke raskt, med høy feber, gastrointestinale symptomer og kardiogent

sjukk. Målet for behandlingen er å sikre adekvat sirkulasjon og hindre senkomplikasjoner ved å gi antiinflammatorisk behandling.

Barn med covid-19 har som regel milde symptomer (1). Fra april 2020 har det imidlertid vært økende oppmerksomhet rundt en sjelden, men potensielt alvorlig multiorgan inflammatorisk tilstand som rammer barn og ungdom 2–6 uker etter gjennomgått infeksjon med SARS-CoV-2. De første kassusseriene publisert i mai 2020 beskrev delvis overlappende sykdomsbilder med atypisk Kawasaki syndrom og toksisk sjukk-syndrom i samband med økning av lokale covid-19-tilfeller (2,3). De påfølgende publikasjonene viste stor variasjon i sykdomsbildet – fra mild til kritisk sykdom (4–7). Variasjonen kan delvis skyldes vide og ulike definisjoner av tilstanden (8–10). Pediatriveilederen fra Norsk barnelegeforening bruker betegnelsen *multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (MIS-C)* og definisjonen fra Verdens helseorganisasjon (WHO) (ramme 1) (9,11).

Ramme 1 Verdens helseorganisasjons definisjon av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (9, 11).

Alle seks kriteriene må være til stede.

1. Alder 0–19 år
 2. Feber i mer enn tre dager
 3. Kliniske tegn på multiorganaffeksjon med minst to av følgende:
 - Utslett eller bilateral ikke-purulent konjunktivitt eller mukokutane inflammatoriske forandringer (munn, hender, føtter)
 - Hypotensjon eller sjukk
 - Tegn på myokardial dysfunksjon, perikarditt, valvulitt eller koronare forandringer (inkludert forandringer på ekkokardiografi eller forhøyet troponin/NT-proBNP)
 - Tegn på koagulopati (protrombintid, partiell tromboplastintid, forhøyet D-dimer)
 - Akutte gastrointestinale symptomer (diaré, oppkast, magesmerter)
 4. Forhøyede inflammasjonsmarkører, som senkningsreaksjon, C-reaktivt protein eller prokalsitonin
 5. Ingen annen åpenbar mikrobiell forklaring på symptomene, inkludert bakteriell sepsis, stafylokokk- eller streptokokk-sjokksyndromer
 6. Holdepunkter for SARS-CoV-2-infeksjon eller sannsynlig kontakt med pasient med covid-19
-

Per 8. april 2021 var det registrert 14 tilfeller i Norge (personlig meddelelse M. Greve-Isdahl, Folkehelseinstituttet), og Oslo universitetssykehus har behandlet flere av disse pasientene (11). Fra 3. desember 2020 har tilstanden vært meldepliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer.

Formålet med artikkelen er å øke oppmerksomheten rundt sykdommen i norsk sammenheng. Vi har hovedsakelig basert oss på data fra store kassusserier, systematiske oversiktsartikler og anbefalinger fra Norsk barnelegeforening (4–7), (12–17).

Epidemiologi

De tidlige tilfellene av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 ble registrert 4–5 uker etter den første smittetoppen våren 2020 (15,16,18). Tall fra USA tyder på en forekomst på 2 per 100 000 barn i perioden mars 2020 – januar 2021 (19). Forekomsten blant barn som har gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon, var 32 per 100 000 i USA (20) og 1 per 4 100 i Danmark i det første året av pandemien (21). Gutter ser ut til å rammes litt hyppigere enn jenter, med en ratio på 1,1–1,3: 1 (6,7,13,19).

Flertallet av pasientene har ingen underliggende tilstander (7,12,13,16), men overvekt og kroniske luftveissykdommer sees (13,14). Pasienter med afrikansk og latinamerikansk opprinnelse utgjør en stor andel av pasientene (6,13,14,19,22). Det er foreløpig uavklart om etnisitet og komorbiditet er risikofaktorer, blant annet fordi studiene har manglet kontrollgrupper og fordi sosioøkonomiske forhold spiller en rolle for SARS-CoV-2-infeksjon (23).

Pasientene er typisk i alderen 1–14 år, med en median alder på 8–9 år, men det er beskrevet tilfeller hos spedbarn og hos unge voksne opptil 21 år (5,7,13,19,22). Aldersfordelingen skiller seg fra Kawasakis syndrom, der under 1 % av pasientene er over ni år (24). Barn med øst-asiatisk opprinnelse har tradisjonelt blitt hyppigst rammet av Kawasakis syndrom (25). Hittil har det vært veldig få rapporterte tilfeller av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 fra denne delen av verden (26).

Symptomer, funn og forløp

Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 bør mistenkes hos barn som har feber over flere dager, symptomer fra flere organsystemer og med sannsynlig nylig SARS-CoV-2-infeksjon. Mange av pasientene har ikke hatt noen symptomer i forbindelse med den akutte infeksjonen. Pasientene blir som regel akutt syke med høy feber 2–6 uker etter infeksjonen, og de har vanligvis hatt feber i 3–5 dager når de legges inn (15). Tilstanden kan forverre seg raskt, og henvisning til avdeling med kompetanse på intensivbehandling av barn er derfor viktig.

Gastrointestinale symptomer med abdominalsmerter, oppkast og/eller diaré er svært vanlig (79–91 %) (5,6,13,19). Milde respiratoriske symptomer som dyspné og takypné beskrives hos 21–65 %, mens hoste og utvikling av akutt lungesvikt forekommer sjelden (6,7,12,13,15,16). Mange utvikler mukokutane fenomener lik dem man ser ved Kawasakis syndrom. Hyppigst er utslett og ikke-purulent konjunktivitt, etterfulgt av røde sprukne lepper og/eller jordbærtunge, rubor og ødem distalt på ekstremiteter samt lymfadenopati (5,7,13). Rundt en tredel av pasientene vil også oppfylle diagnosekriteriene for Kawasakis syndrom (12,15,16).

Pasientene med multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 har hyppig hjerteaffeksjon (87 %) med myokardial dysfunksjon (31–63 %), høy B-type natriuretisk peptid (BNP) og troponin-T, myokarditt (23–58 %), perikardeffusjon (22–24 %), koronararteriedilatasjon eller aneurisme (16–24 %) og arytmier (9 %) (6,7,13,14,19). En stor andel utvikler hypotensjon og sjokk (35–67 %) (8,17,19). Nevrologiske symptomer som hodepine, forvirring og irritabilitet er ikke uvanlig (39–40 %) (7,13,14). Mange pasienter har uttalt immunaktivering, og opptil 23 % oppfylder kriteriene for makrofagaktiveringssyndrom (18). Akutt nyreskade forekommer hos 12–18 %, vanligvis av mild karakter (5,7,13). Bildediagnostiske undersøkelser av hjerte, lunger, mage/tarm og sentralnervesystemet kan påvise et spekter av forandringer (27). Typiske symptomer og funn er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1

Symptomer og funn ved multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 etter hyppighet (5–7, 12, 13, 15, 16, 19). Listen er ikke uttømmende.

Hos 100 %	Hos > 70 %	Hos 35-70 %	Hos < 35 %
Feber	Gastrointestinale symptomer: abdominale smerter, oppkast, diaré Hud- og slimhinesymptomer: konjunktivitt, utslett, erytem/ødem på hender og føtter, tørre og sprukne lepper	Kardial dysfunksjon Myokarditt Sjokk Respiratoriske symptomer: hoste, dyspné, tett og rennende nese Nevrologiske symptomer: hodepine, irritabilitet, meningisme	Koronararteriedilatasjon/aneurisme Lymfadenopati Pneumoni Perikard effusjon Pleuraeffusjon Myalgi Akutt nyresvikt Akutt lungesviktsyndrom

Alder kan ha betydning for symptom bildet. De yngste barna (0–5 år) får oftere mukokutane manifestasjoner og oppfyller oftere kriteriene for Kawasaki syndrom. Eldre barn og ungdom utvikler imidlertid hyppigere myokarditt og nevrologiske symptomer (16).

Flertallet av pasientene har hatt behov for behandling på intensivavdeling (58–79 %), med median liggetid på 4–5 dager (6, 13, 16, 19). Mekanisk ventilasjon er gitt til 13–29 %, mens ekstrakorporal membranoksygenering er utført på 3–8 %. Til tross for at mange har et alvorlig forløp, har det vært få dødsfall (5–7), (7, 13, 14). Av 3 185 innrapporterte tilfeller i USA per april 2021 var det 36 dødsfall (10).

Laborrietester

Pasienter med multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 har generelt høye inflammasjonsparametere med blant annet betydelig økt C-reaktivt protein (CRP), senkningsreaksjon og prokalsitonin (median henholdsvis 219 mg/L, 62 mm/t og 6,2 µg/L) (16). Troponin-T og BNP er ofte forhøyet, forenlig med kardial affeksjon (4). Det er ofte tegn på koagulopati i form av forhøyet D-dimer og fibrinogen (16), men tromboemboliske hendelser er kun påvist hos 3,5 % (5). Som regel sees moderat nøytrofile, anemi, lymfopeni, hyponatremi og hypoalbuminemi (5–7). Trombocytopeni er relativt vanlig. Ved Kawasaki syndrom ses derimot vanligvis trombocytose litt ut i forløpet (4, 13).

De fleste pasientene har spesifikke IgM- og/eller IgG-antistoffer mot SARS-CoV-2 (73–80 %), men PCR-test i nasofarynksaspirat var positiv for SARS-CoV-2 hos kun 35–53 % (6, 13). Dette støtter hypotesen om at det er en sen immunrespons og ikke primærinfeksjonen som gir sykdomsbildet. Så lenge covid-19-pandemien pågår, vil andelen med positive anti-SARS-CoV-2-antistoffer øke i den pediatriske populasjonen. Dette kan by på utfordringer når man legger vekt på seropositivitet i diagnostiseringen, særlig når primær infeksjon ofte er asymptomatisk. Typiske laborietestfunn er oppsummert i ramme 2.

Ramme 2 Typiske laborietestfunn ved multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (4–7, 13, 16).

Ofte forhøyet verdi av

- CRP
- Senkningsreaksjon
- Prokalsitonin
- BNP/NT-proBNP
- Interleukin-6
- D-dimer

- Leukocytter
- Nøytrofile granulocytter
- Troponin
- Ferritin
- Alaninaminotransaminase
- Laktatdehydrogenase
- Fibrinogen

Ofte redusert verdi av

- Hemoglobin
 - Lymfocytter
 - Trombocytter
 - Natrium
 - Albumin
-

Differensialdiagnoser

Flere tilstander kan gi symptombilder som overlapper med multiorgan inflammatorisk syndrom. I tillegg til alvorlig, akutt covid-19 og Kawasakis syndrom kan symptomene minne om dem man ser ved bakteriell sepsis, toksisk sjokk-syndrom og intraabdominale infeksjoner, inkludert appendisitt. Det kan også være aktuelt å utelukke makrofagaktiveringssyndrom / hemofagocytisk lymfocytose, systemisk lupus erythematosus eller vaskulitt.

Patogenese

Opphopning i bestemte geografiske områder med tidsforskyvning av SARS-CoV-2-infeksjoner, høy andel med anti-SARS-CoV-2-antistoffer og påvisning av lav eller ingen virusmengde ved PCR-tester taler sterkt for at tilstanden er et postinfeksiøst fenomen etter gjennomgått infeksjon med SARS-CoV-2 (28,29). Studier av pasientenes immunologiske profil kan tyde på at autoreaktivitet og dysregulert immunrespons etter SARS-CoV-2-infeksjon spiller en rolle (28), men mye forskning gjenstår for å avklare dette. Forskjeller i immunologiske profiler fra pasienter med akutt covid-19 og Kawasakis syndrom taler for at multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 er en egen sykdomsentitet (28).

Behandling, oppfølging og prognose

Flere fagmiljøer har utarbeidet behandlingsanbefalinger (30–32). I retrospektive analyser har man konkludert ulikt på effekt av noen behandlingsalternativer (33–35). Vi har så langt ingen randomiserte kontrollerte studier å støtte oss til. I veilederen fra Norsk barnelegeforening anbefales det at pasienter uten risiko for eller tegn på alvorlig organskade monitoreres uten behandling (17). Pasienter med moderate til alvorlige symptomer anbefales sirkulasjons- og respirasjonsstøtte etter behov samt behandling med bredspektret antibiotika og antiinflammatoriske midler.

Førstelinje antiinflammatorisk behandling består av høydose immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Ved sjokk eller truende organskade gis i tillegg metylprednisolon. Steroider vurderes også til andre barn med et alvorlig sykdomsbilde. Acetylsalisylsyre anbefales til alle i minst seks uker (17).

Norsk barnelegeforening anbefaler oppfølging hos kardiolog med ekkokardiografi 4–6 uker etter symptomdebut hos alle. Barn med hjerteaffeksjon kan ha behov for hyppigere kontroller og lengre oppfølgingstid.

Data så langt viser god prognose. Hjerteraffeksjon går tilbake hos de aller fleste i løpet av 30 dager (14, 36), og få organspesifikke sekveler er til stede etter seks måneder (37). Dødsfall forekommer sjelden (5–7), (7, 10, 13, 14, 37).

Oppsummering

Vi har i løpet av pandemien fått en god oversikt over sykdomsforløpet, og kartleggingen av patogenesen er godt i gang. Det er viktig å gjenkjenne tilstanden raskt, slik at barna henvises til en avdeling med kompetanse på multidisiplinær intensivbehandling av barn. Det foreligger ingen randomiserte, kontrollerte studier på behandling av tilstanden, men antiinflammatorisk behandling, primært i form av immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin, og steroider ser ut til å være effektivt. Ved adekvat behandling og oppfølging er prognosen god.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM et al. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ* 2021; 372: n385. [PubMed][CrossRef]
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607–8. [PubMed][CrossRef]
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771–8. [PubMed][CrossRef]
4. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2019–34. [PubMed][CrossRef]
5. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The natural history of SARS-Cov-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 746–51. [PubMed][CrossRef]
6. Jiang L, Tang K, Levin M et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e276–88. [PubMed][CrossRef]
7. Ahmed M, Advani S, Moreira A et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100527. [PubMed][CrossRef]
8. Royal College Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> Lest 26.5.2020.
9. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> Lest 26.5.2020.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html> Lest 30.7.2020.
11. Rojahn AE, Gammelsrud KW, Brunvand LI et al. Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med sars-CoV-2 hos et barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0485. [PubMed][CrossRef]
12. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259–69. [PubMed][CrossRef]
13. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074–80. [PubMed][CrossRef]

14. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1074–87. [PubMed][CrossRef]
15. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334–46. [PubMed][CrossRef]
16. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020; 383: 347–58. [PubMed][CrossRef]
17. Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening.
<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/revmatologi-ortopedi/multiorgan-inflammatorisk-syndrom-assosiert-med-covid-19> Lest 1.9.2021.
18. Belot A, Antona D, Renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2001010. [PubMed][CrossRef]
19. Belay ED, Abrams J, Oster ME et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 837–45. [PubMed][CrossRef]
20. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2116420. [PubMed][CrossRef]
21. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr* 2021; 110: 2581–3. [PubMed][CrossRef]
22. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 323–31. [PubMed][CrossRef]
23. Goyal MK, Simpson JN, Boyle MD et al. Racial and/or ethnic and socioeconomic disparities of SARS-CoV-2 infection among children. *Pediatrics* 2020; 146: e2020009951. [PubMed][CrossRef]
24. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int* 2018; 60: 581–7. [PubMed][CrossRef]
25. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr* 2019; 62: 292–6. [PubMed][CrossRef]
26. Kim H, Shim JY, Ko JH et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: the first case in Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e391. [PubMed][CrossRef]
27. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL et al. Spectrum of imaging findings on chest radiographs, US, CT, and MRI images in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Radiology* 2021; 298: E1–10. [PubMed][CrossRef]
28. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 75–6. [PubMed][CrossRef]
29. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020; 130: 5967–75. [PubMed][CrossRef]
30. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: e13–29. [PubMed][CrossRef]
31. Kache S, Chisti M, Gumbo F et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res* 2020; 88: 705–16. [PubMed][CrossRef]
32. Harwood R, Allin B, Jones CE et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133–41. [PubMed][CrossRef]
33. Ouldali N, Toubiana J, Antona D et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021; 325: 855–64. [PubMed][CrossRef]
34. Son MBF, Murray N, Friedman K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children — Initial therapy and outcomes. *N Engl J Med* 2021; 385: 23–34. [PubMed][CrossRef]
35. McArdle AJ, Vito O, Patel H et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2021; 385: 11–22. [PubMed][CrossRef]

36. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation* 2021; 143: 21–32. [PubMed][CrossRef]

37. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 473–82. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 2. september 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.1040

Mottatt 19.12.2020, første revisjon innsendt 22.4.2021, godkjent 30.8.2021.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. juni 2023.