Tarm- og flerorgantransplantasjon ved kronisk tarmsvikt

Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Pasienter med kronisk tarmsvikt behandles primært med parenteral ernæring, ofte i mange år. Hvis det oppstår alvorlige komplikasjoner til intravenøs ernæringsterapi, kan tarm-/flerorgantransplantasjon vurderes. Vi har etablert samarbeid med Sahlgrenska Universitetssjukehuset i Göteborg og Jackson Memorial Hospital i Miami, USA, for å gi et tilbud til norske pasienter med kronisk tarmsvikt.

Materiale og metode. Langtidsstudie av sju pasienter med kronisk tarmsvikt behandlet med tarm-/flerorgantransplantasjon (ventrikel, duodenum, pancreas og tynntarm) i perioden 2001–09, fem pasienter i Göteborg og to i Miami. Lever- og nyretransplantasjon ble utført samtidig med tarmtransplantasjonen hos henholdsvis seks og to pasienter.

Resultater. Fire av sju pasienter er i live med tilfredsstillende allmenntilstand 24–120 md. etter transplantasjonen. Graftfunksjonen er tilfredsstillende slik at pasientene i hovedsak tar til seg føde oralt. Tre pasienter døde etter alvorlig infeksjon, henholdsvis 1, 10 og 24 md. etter transplantasjonen.

Fortolkning. Tarm-/flerorgantransplantasjon er en krevende og kostbar behandling. En livslang og tverrfaglig oppfølging av pasientene etter transplantasjonen er nødvendig for tidlig diagnostikk av avstøtninger (rejeksjoner) og infeksjoner. Samarbeid med internasjonale sentre har gitt norske pasienter med kronisk tarmsvikt et behandlingstilbud som ikke er tilgjengelig i Norge.

Øystein H. Bentdal
obentdal@ous-hf.no

Aksel Foss
Seksjon for transplantasjonskirurgi

Anniken Bjørnstad Østensen
Seksjon for spesialisert barnemedisin og transplantasjon
Barnemedisinsk avdeling
Kvinne og barneklínikken

Knut Lundin
Seksjon for gastromedisin

Inger Nina Farstad
Seksjon for biopsi og autopsi

Avdeling for patologi
Klinikk for diagnostikk og intervensjon

Pål-Dag Line
Seksjon for transplantasjonskirurgi
Avdeling for transplantasjonsmedisin
Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Kort tarm-syndrom kan oppstå når tynntarmens lengde er under 75–100 cm. Pasientene får kronisk diaré, går ned i vekt og kan utvikle alvorlig underernæring. Hos barn kan en tarmlengde på 50 cm være tilstrekkelig da det etter hvert skjer en adaptasjon av tarmmucosa (1). Kronisk tarmsvikt kan også oppstå ved såkalt intestinal pseudoobstruksjon, der tarmen har normal lengde, men ikke absorberer nødvendige næringsstoffer på grunn av motilitetsforstyrrelser. Kronisk tarmsvikt utvikles kun ved sykdom eller skade av tynntarmen. Man kan klare seg uten tykktarmen, men hvis tykktarmen er bevart, vil behovet for ekstra tilførsel av væske og saltløsninger være redusert (2). Tarmtransplantasjon er derfor bare aktuelt når tynntarmen svikter. Resultatene ved slik behandling har inntil 1998 vært vesentlig dårligere enn for andre organtransplantasjoner (3, 4). Det er nødvendig å transplantere en stor del av tynntarmen (minimum 2 m) fra avdød organgiver for å få akseptabel tarmfunksjon etter inngrepet.

Pasienter med kronisk tarmsvikt kan leve i mange år med akseptabel livskvalitet ved hjelp av total parenteral nutrisjon (TPN) (5). Innleggelse av sentralvenøst kateter er nødvendig for å ha en sikker tilgang til blodbanen og er en absolutt forutsetning for langvarig TPN-behandling. Tarmforlengende kirurgi bør vurderes hos barn med kort tarm-syndrom for å vurdere hvilke pasienter som kan slutte med denne typen ernæring, eventuelt greie seg med intermitterende behandling (6).

Behandlingen kan, særlig hvis den varer i måneder eller år, gi alvorlige komplikasjoner som trombosering av sentrale vener og katesterinfeksjoner som kan føre til livstruende sepsis. I tillegg kan det utvikle seg TPN-assosiert kolestase pga. unormalt seig galle og gallegangssteiner som med tiden kan føre til alvorlig, irreversibel leversvikt.

Et lite antall tarmtransplantasjoner ble utført i 1960- og -70-årene, men programmene ble stanset da ingen av pasientene levde mer enn få måneder etter transplantasjonen (7). Tarmen inneholder et stort antall immunologisk aktive celler som forårsaker en tidlig og kraftig reaksjon av transplantatet. Alvorlige infeksjoner oppsto fordi tarmmucosa ble skadet av avstøtningsprosessen, slik at bakterier kunne trenge gjennom tarmveggen og over i blodbanen og forårsake alvorlig og livstruende sepsis. Etter at bedre immundempende medikamenter (kalsinevrinhemmere, CNI) ble tilgjengelige, først ciklosporin A fra 1983 og deretter takrolimus fra 1995, forsøkte man igjen å utføre tarmtransplantasjon. For å oppnå akseptable resultater viste det seg nødvendig med ytterligere immundempende behandling i tillegg til kalsinevrinhemmer. Immunsuppressive protokoller som inneholdt både takrolimus og spesifikt antistoff mot lymfocytter, antitymocytglobulin (ATG), ga økt transplantat- og pasientoverlevelse (8–10). Tarmtransplantasjon er i dag en etablert behandling ved kronisk tarmsvikt og et internasjonalt register er opprettet i Ontario, Canada (3). Pasientoverlevelsen etter fem år er over 60% ved flere transplantasjonssentre (10–13).

Resultatene etter tarmtransplantasjon har vært vesentlig dårligere enn ved andre organtransplantasjoner. Tarmtransplantasjon vurderes derfor kun hvis det oppstår alvorlige problemer ved behandling med total parenteral nutrisjon. Ved manglende kartilgang eller

Hovedbudskap

- Parenteral ernæring er primærbehandling ved kronisk tarmsvikt
- Ved manglende kartilgang, livstruende infeksjoner eller kronisk leversvikt kan tarm-/flerorgantransplantasjon vurderes
- Samarbeid med transplantasjonssentre i Sverige og USA gir pasienter i Norge et tilbud om høyspesialisert behandling med tarm- og flerorgantransplantasjon

> Se også side 615

livstruende infeksjonsepisoder etter langvarig behandling vurderes isolert tarmtransplantasjon (fig 1). Ved samtidig kronisk leversvikt vurderes levertransplantasjon i tillegg. Flerorgantransplantasjon (multivisceral transplantasjon) som omfatter ventrikkle, duodenum, pancreas samt tynntarm og lever vil i slike tilfeller ofte være den beste behandlingen (fig 2). I denne artikkelen presenteres erfaringer fra sju norske pasienter som er behandlet med tarm-/multivisceral transplantasjon i utlandet.

Materiale og metode

Alle pasientene er primært vurdert ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet før de er blitt akseptert til tarmtransplantasjon. Klinisk informasjon er innhentet fra transplantasjonssykehuset etter inngrepet. Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet har hatt ansvaret for oppfølgingen av pasientene etter transplantasjonen, i nært samarbeid med henvisende sykehus.

Preoperativ utredning

Tilfredsstillende hjerte- og lungefunksjon er en forutsetning for at pasienten kan bli påmeldt Scandiatransplants venteliste, som er en felles venteliste for de fem nordiske landene. Abdominalkar må kartlegges preoperativt med CT-angiografi. Ved leversvikt må det utføres ultralydundersøkelse og MR av lever og galleveier. Flerorgantransplantasjon er kontraindisert ved alvorlige infeksjoner.

Pasienter

Alle pasientene hadde før transplantasjonen hatt en langvarig sykehistorie med tallrike laparotomier ledsaget av vekt tap og redusert allmenntilstand på tross av total parenteral nutrisjon. Årsaken til kort tarm-syndrom var uttalt tarmgangren hos tre pasienter som skyldtes henholdsvis strangulasjon av hele tynntarmen hos to pasienter og trombose i intestinale mesenterialvenner hos en pasient. Intestinal pseudoobstruksjon var indikasjonen for transplantasjon hos tre pasienter, henholdsvis på grunn av Hirschsprungs sykdom med total colonobstruksjon hos barnet og medfødt kryptogen motilitetsforstyrrelse av tarmen hos de resterende to pasientene. Kolektomi ble også utført hos barnet med Hirschsprungs sykdom.

En pasient hadde Gardners syndrom med uttalt colonpolypose og utviklet multiple, store desmoidsulster intraabdominalt etter total kolektomi. Disse ble forsøkt behandlet med kjemoterapi (Caelyx (doksorubicin) og Dakarbazine) hver fjerde uke. Behandlingen hadde forbigående effekt på veksten av svulstene, men pasienten fikk etter ett år multiple tarmfistler. Tilstanden med en kronisk, intractabel ileustilstand ble etter hvert uutholdelig for pasienten.

Alle pasienter bortsett fra en hadde utviklet kronisk irreversibel leversvikt etter langvarig total parenteral nutrisjon (spredning 2–25 år).

Figur 1 Isolert tarmtransplantasjon med arterie- og portaanastomose i tillegg til tarmanastomose og ileostomi

Inngrep

Multivisceral transplantasjon (fig 2) ble utført hos alle de sju pasientene og inkluderte levertransplantasjon hos seks pasienter. Pasienten som ikke ble levertransplantert hadde også kolestase, men årsaken viste seg å være multiple gallegangssteiner. Pasienten med mesenterial venetrombose var blitt levertransplantert to måneder tidligere. Okkludert portvene med fortsatt portal hypertensjon og massiv ascitesproduksjon og variceblødninger fra oesophagus var indikasjon for retransplantasjon av lever. I Miami ble milten inkludert i flerorgantransplantatet hos begge pasientene og hos en ble også hele bukveggen transplantert pga. multiple arrdannelse. Arteria og vena epigastrica inferior til bukveggstransplantatet ble anastomosert til iliaalkarene med mikrokirurgisk teknikk. To pasienter fikk i tillegg utført nyretransplantasjon på grunn av kronisk nyresvikt.

Postoperativ oppfølging

Faren for reaksjon og infeksjon er meget stor (90 %) de første månedene etter transplantasjonen. Daglige blodprøver med tett klinisk observasjon inkludert måling av væskemengden fra ileostomien er viktig i tidlig postoperativ fase. Det tas initialt tre til fire biopsier 1–2 ganger/uke fra den transplanterte tarmen ved hjelp av fleksibelt endoskop via ileostomien; ved tidlige tegn

til reaksjon kan adekvat behandling startes umiddelbart. Gradering av reaksjonen baseres både på endoskopiske og mikroskopiske funn som forutsetter spesialkompetanse i endoskopi og patologi (14). Ukentlig monitorering med både CMV- og EBV-PCR er viktig for å oppdage virus reaktivering/infeksjon.

Etikk

Skriftlig samtykke til publisering er gitt for alle pasientene i manuskriptet. For pasienter som er døde ble samtykket gitt av pårørende. Personvernombudet har gitt tillatelse til publisering. Studien er ikke meldt regional etisk komité (REK) siden det dreier seg om fortløpende håndtering og behandling av pasienter med kronisk tarmsvikt og hvor etablert behandling har foregått i Sverige og Miami i en årrekke (siden 1995).

Resultater

I alt har sju norske pasienter fått utført flerorgantransplantasjon i perioden 2001–09, fem i Göteborg og to i Miami. En pasient var et barn (jente, fire år) og de resterende seks var voksne kvinner og menn i alderen 27–48 år. Det operative inngrepet var ofte langvarig (spredning 12–40 timer) og komplisert pga. tidligere kirurgiske inngrep hos de fleste pasientene. En kronologisk oversikt av resultatene fremgår av tabell 1.

Figur 2 Flerorgantransplantasjon (multivisceral transplantasjon) som omfatter tynntarm, ventrikel, duodenum, pancreas og lever. Det kan også være aktuelt å inkludere milt og bukvegg. Portvenen er intakt. Det anlegges en «piggyback» cavaanastomose

Reaksjoner

Alle pasientene har hatt 1–2 reaksjoner i tynntarmen bortsett fra en pasient som hadde fått strålebehandling på grunn av testikkelseminom 15 år før transplantasjonen. Akutte avstøtninger er behandlet med høye doser

steroider (opptil 1 g metylprednisolon daglig i fire dager) og i tillegg monoklonalt anti-CD3-antistoff (OKT-3) ved steroidresistent reaksjon som ikke responderer på standard steroidbehandling.

Øvrige komplikasjoner

Seks av pasientene har hatt 1–6 reoperasjoner pga. intraabdominal abscess (fire pasienter), gallelekkasje (to pasienter) og tarmfistler (to pasienter). I tillegg har alle pasientene hatt flere infeksjonsepisoder; utløst bakterielt

Tabell 1 Kronologisk oversikt over norske pasienter som har fått utført tarm-/flerorgantransplantasjon i utlandet i perioden 2001–09

Pasient			Behandling			Resultat		
Alder (år)	Kjønn	Diagnose	Transplantasjon	Sted	År	Rejek-sjon (n)	Reopera-sjon (n)	Status (tid etter transplantasjon)
45	♂	Stråleskadet tarm Kort tarm-syndrom	Flerorgantransplantasjon, inkl. nyre	Miami	2001	0	2	I live (120 md.)
27	♂	Strangulasjonsileus Kort tarm-syndrom	Flerorgantransplantasjon	Göteborg	2002	1	1	Død (1 md.)
33	♂	Gardners syndrom. Desmoid	Flerorgantransplantasjon uten lever	Miami	2005	2	6	Død (24 md.)
4	♀	Hirschsprungs sykdom (total)	Flerorgantransplantasjon, inkl. nyre	Göteborg	2005	1	0	I live (76 md.)
37	♀	Pseudoobstruksjon	Flerorgantransplantasjon, inkl. nyre	Göteborg	2005	1	2	Død (10 md.)
48	♂	Portvenetrombose Senere også levertrans-plantasjon	Flerorgantransplantasjon	Göteborg	2008	2	1	I live (36 md.)
34	♀	Pseudoobstruksjon	Flerorgantransplantasjon	Göteborg	2009	1	2	I live (24 md.)

eller av cytomegalovirus (CMV) eller Epstein-Barr-virus (EBV). En pasient utviklet ulcerasjon i ventrikkelen to år etter transplantasjonen; biopsi viste EBV-positivt lymfom forenlig med såkalt PTLD (lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom). Lesjonen tilhølet etter reduksjon av immunsuppresjonen.

Langtidsresultater

Fire av sju pasienter er i live med tilfredsstillende allmenntilstand 1–10 år etter transplantasjonen. Disse pasientene tar i hovedsak til seg føde på normal måte og er ikke lenger avhengig av total parenteral nutrisjon, men må i perioder få væske og elektrolytter intravenøst. Tre pasienter døde etter alvorlig infeksjoner henholdsvis 1, 10 og 24 md. etter transplantasjonen. To av de tre pasientene som døde, hadde nedsatt ernærings-tilstand med BMI under 15 kg/m² preoperativt. Den tredje pasienten døde 24 md. etter tarmtransplantasjonen, i forbindelse med sepsis etter nyretransplantasjon.

Diskusjon

Foreløpig har vi i Norge ingen egen erfaring med tarmtransplantasjoner. Overlevelsen hos våre pasienter behandlet i samarbeid med Göteborg og Miami er på linje med resultater rapportert i litteraturen (60 % femårsoverlevelse) (14). Tidlig henvisning av tarmsvikt-pasienter til Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet er avgjørende for å optimalisere operasjonstidspunktet slik at pasienten kan få et best mulig utfall (fig 3). Isolert tarmtransplantasjon er en mindre og teknisk enklere operasjon sammenliknet med flerorgantransplantasjon, hvor organtilgangen i tillegg er begrenset. Immunologisk sett er imidlertid isolert tarmtransplantasjon like utfordrende som flerorgantransplantasjon (12, 13).

I Danmark har man valgt å sentralisere behandlingen av kronisk tarmsvikt til København og Århus siden det må opprettes tverrfaglige team for å tilby optimal oppfølging (15). Det er spesielt viktig å unngå TPN-assosiert kolestase hvor primært tiltaket er redusert tilførsel av lipider gitt intravenøst (5). Kliniske studier har vist at fettemulsjoner som inneholder en blanding av soya-, kokos-, oliven- og fiskeolje gir mindre kolestase, spesielt hos barn (16). Randomiserte studier med såkalte SMOF-lipider ved kronisk tarmsvikt pågår både i Europa og USA (17).

Etablering av tarmtransplantasjonsprogram krever deltakelse av en rekke spesialister innen flere indremedisinske spesialiteter (gastroenterologi, hepatologi, pediatri), transplantasjonskirurgi og anestesilogi samt spesialsykepleie. I tillegg er mange andre spesialiteter og faggrupper viktige i den omfattende utredningen og behandlingen av pasienter med tarmsvikt (medisinsk biokjemi, mikrobiologi, transplantasjonsimmunologi, radiologi, patologi, ernæringsfysiologi, fysioterapi, fysikalsk medisin og rehabilitering og sosialmedisin).

Behandlingen er ressurskrevende med en

Figur 3 Henvisningsrutiner ved kronisk tarmsvikt

kostnad som i dag er minst tre ganger kostnaden for levertransplantasjon alene, minimum 3 millioner kroner. Medikamentene antas å koste 100 000 kroner årlig. Etter ti år kan man beregne at hvert ekstra vunnet leveår har kostet minst 400 000 kroner. Til sammenlikning er kostnadene for behandling med total parenteral nutrisjon rundt 1 million kroner i året. Etter vellykket tarmtransplantasjon kan pasienter med kronisk tarmsvikt oppnå mange gode leveår med en tilfredsstillende livskvalitet. Det må likevel fortløpende vurderes av samfunnet om dette er riktig bruk av helseressursene. Behandlingen er aktuell for bare et fåtall yngre pasienter (øvre aldersgrense 50 år). I en prioriteringsdebatt kan man diskutere hvilke pasienter med alvorlige og sjeldne lidelser som skal tilbys en kostbar behandling, fremfor pasienter med sykdommer hvor behandlingskostnadene er langt lavere. Pasienter og pårørende må informeres om at tarmtransplantasjon trolig er moderne medisins mest kompliserte behandling og at behandlingen kan være svært belastende for pasienten.

Flerorgantransplantasjoner er spesielt ressurskrevende, og forutsetter at det tverrfaglige teamet behandler et tilstrekkelig antall pasienter for å kunne opparbeide og vedlikeholde nødvendig kompetanse. Fagmiljøet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet mener at vi også i tiden fremover skal basere oss på samarbeid med Sahlgrenska universitetssjukehuset i Göteborg så lenge de har kapasitet til å behandle både egne og norske pasienter. I helt spesielle tilfeller kan det være aktuelt å henvise pasienten til transplantasjonssentre i USA, som i dag har størst erfaring med tarmtransplantasjoner. Det kreves et stort befolkningsgrunnlag for å opprettholde nødvendig ekspertise for at pasienter med kronisk tarmsvikt skal få tilbud om

livreddende behandling med tarm- og flerorgantransplantasjon. Siden behovet for tarmtransplantasjon i Norge hittil har vært 1–2/år, har det vært enighet i fagmiljøet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet om ikke å starte et eget nasjonalt program.

Øystein H. Bentdal (f. 1948)

er spesialist i generell kirurgi og transplantasjonskirurgi (EU), dr.med. og overlege ved Seksjon for transplantasjonskirurgi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Aksel Foss (f. 1955)

er seksjonsoverlege og professor i transplantasjonskirurgi ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er medlem av ESOT Council (European Society of Organ Transplantation). Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anniken Bjørnstad Østensen (f. 1960)

er spesialist i barnesykdommer med spesialkompetanse i levertransplantasjon av barn. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Knut Erik Aslaksen Lundin (f. 1958)

er overlege, dr.med., førsteamanuensis, spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer. Han er p.t. leder for Gastroundørsøkelse, Avdeling for organtransplantasjon, fordøyelses- og nyresykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og har bistilling i Centre for immune regulation, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er styremedlem i ImmunsanT og har mottatt forelesningshonorar fra Abbott og MSD.

>>>

Inger Nina Farstad (f. 1957)

er spesialist i patologi, med spesialkompetanse innen gastroenterologisk patologi og doktorgrad innen immunologi. Hun er avdelingsleder ved den fusjonerte Avdeling for patologi i Oslo universitetssykehus.

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

Pål-Dag Line (f. 1960)

er dr.med., overlege i transplantasjonskirurgi og avdelingsleder ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

Litteratur

1. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (suppl 4): iv1–12.
2. Gouttebel MC, Saint Aubert B, Colette C et al. Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. Measurement by calcium absorption. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 709–15.
3. The Intestinal Transplant Registry. www.lhsc.on.ca/itr/
4. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg* 2005; 241: 607–13.
5. Messing B, Crenn P, Beau P et al. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 1043–50.
6. Le HD, Fallon EM, de Meijer VE et al. Innovative parenteral and enteral nutrition therapy for intestinal failure. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19: 27–34.
7. Kirkman RL. Small bowel transplantation. *Transplantation* 1984; 37: 429–33.
8. Bond GJ, Mazariegos GV, Sindhi R et al. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 274–9, discussion 279–80.
9. Pirenne J, Kawai M. Intestinal transplantation: evolution in immunosuppression protocols. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 250–5.
10. de Ville de Goyet J. Place of transplantation in infant intestinal failure management. *Transplantation* 2000; 69: 1234–6.
11. Herlenius G, Krantz M, Finkel Y et al. Tarmtransplantation-experimentell terapi som blivit realistisk alternativ. *Läkartidningen* 2004; 101: 2874–8.
12. Nishida S, Levi DM, Kato T et al. Ninety-five cases of intestinal transplantation at the University of Miami. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 233–9.
13. Tzakis AG, Kato T, Levi DM et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 2005; 242: 480–90, discussion 491–3.
14. Ruiz P, Kato T, Tzakis A. Current status of transplantation of the small intestine. *Transplantation* 2007; 83: 1–6.
15. Ladefoged K, Ølgaard K. Sodium homeostasis after small-bowel resection. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 361–9.
16. Reinshagen K, Kabs C, Wirth H et al. Long-term outcome in patients with short bowel syndrome after longitudinal intestinal lengthening and tailoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 573–8.
17. Mertes N, Grimm H, Fürst P et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFli-pid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 253–9.

Mottatt 23.8. 2011, første revisjon innsendt 2.1. 2012, godkjent 26.1. 2012. Medisinsk redaktør Erlend T. Aasheim.