

# Human anaplasmose – en skjult sykdom i Norge?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Flått og flåttbårne sykdommer vil høyst sannsynlig bli mer vanlig i Norge i årene som kommer – som følge av varmere klima, gjengroing av beiter og økt forekomst av hjortevilt. Vi vil her omtale en flåttoverført bakterie, *Anaplasma phagocytophilum*, som er lite påaktet innen humanmedisinen, men svært vanlig hos husdyr og hjortevilt langs kysten av Sør-Norge.

**Materiale og metode.** I artikkelen gis det en oversikt over infeksjon med *A phagocytophilum*, basert på forfatterens mangeårige forskning på denne bakterien og på gjennomgang av nyere relevant litteratur.

**Resultater og fortolkning.** *A phagocytophilum* kan forårsake en flåttbårne sykdom. Infeksjonen er utbredt hos dyr langs kysten av Sør-Norge, men kun få tilfeller hos mennesker er diagnostisert her i landet. Årsaken til dette kan være manglende oppmerksomhet knyttet til denne sykdommen, få laboratorier som utfører anaplasmadiagnostikk og/eller infeksjon med lavpatogene varianter av bakterien. Selv om infeksjon med *A phagocytophilum* i hovedsak arter seg som en mild influensaliknende sykdom, kan den ha fatale følger. Klinikere bør derfor tenke på human anaplasmose hos pasienter med influensaliknende symptomer 1–3 uker etter flåttbitt.

## Snorre Stuen

snorre.stuen@veths.no  
Seksjon for småfeforskning  
Institutt for produksjonsdyrmedisin  
Norges veterinærhøgskole  
4325 Sandnes

## Karin Bergström

Statens Veterinärmedisinska Anstalt  
S-75189 Uppsala

Flått er en av de viktigste vektorene for overføring av smittestoffer til dyr og mennesker. Flåttbårne sykdommer har nærmest global utbredelse. Flått spres f.eks. med vilt og fugl. Nylig ble det estimert at trekkfugler årlig har med seg rundt 500 000 *Anaplasma phagocytophilum*-infiserte flått til Sverige (1).

I Norge er det påvist 12 ulike arter av flått, hvorav skogflått *Ixodes ricinus* er den viktigste vektoren for flåttbårne sykdommer hos mennesker og dyr (2). *I ricinus* har vært kjent i flere hundre år her i landet og har mange lokalgeografiske navn (3). I denne artikkelen brukes for enkelthets skyld «skogflått» eller bare «flått».

Skogflått lever hovedsakelig i kystområdene i Sør-Norge og opp til Brønnøysund i Nordland (2). Utbredelsesområdet endrer seg. En undersøkelse fra Sverige indikerer at flått brer seg nordover som følge av mildere klima (4). I vårt land synes også *I ricinus* å ha spredt seg både innover i landet og nordover i løpet av de siste årene. Samtidig som hjorteviltbestanden øker, gror beiteene igjen pga. redusert beitebruk. Dette vil medføre økt tetthet av flått og økt risiko for flåttbårne infeksjoner her i landet. Det er imidlertid ikke alltid en direkte sammenheng mellom tetthet av flått og økt forekomst av flåttbårne sykdommer (5).

Skogflått er vertssøkende hovedsakelig i sommerhalvåret, men kan i enkelte områder langs kysten være aktiv hele året. Alle rede ved en temperatur på 4–5 °C kan den være vertssøkende. Flått krever imidlertid høy luftfuktighet, over 70–80 %, for å overleve i lengre tid (6). *I ricinus* har fire stadier (egg, larve, nymfe og adult) og må suge blod for at utviklingen til neste stadium skal foregå og for at hunnene skal legge egg. Hunnene legger rundt 2 000–3 000 egg på bakken, som neste år klekkes til larver. Larver, nymfer og flått i voksne stadier suger blod på forskjellige vertsdyr (*I ricinus* er en treverts flått). Hele generasjonssyklusen tar vanligvis tre år (6).

Skogflått kan overføre flere smittestof-

fer. I Norge er de mest aktuelle *A phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Babesia divergens/microti*, *Francisella tularensis* og TBE-virus (tick-borne encephalitis) (7). *I ricinus* kan for øvrig bære flere agenser samtidig (8, 9).

Lyme-borreliose er den vanligste vektorbårne sykdommen hos mennesker i Norge. Infeksjonen synes å være utbredt i flåttområder i Sør-Norge (10). Det er imidlertid vanskelig å si noe sikkert om utbredelsen av sykdommen, siden det tidligste stadiet (erythema migrans) ikke lenger er meldepliktig. 250–300 kroniske og disseminerte former av Lyme-borreliose er blitt rapportert hvert år til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) i perioden 2004–06. I tillegg påvises TBE-virusinfeksjoner i økende antall, 25 tilfeller er hittil blitt diagnostisert (T. Skarpaas, personlig meddelelse), mens *A phagocytophilum*-infeksjon kun er rapportert hos to pasienter (11). I denne artikkelen vil vi legge vekt på nettopp sistnevnte, siden den er den vanligste flåttbårne infeksjonen hos dyr i Norge og i tillegg synes å være lite påaktet innen humanmedisinen.

## Materiale og metode

I artikkelen gir vi en oversikt over infeksjon med bakterien *A phagocytophilum*, basert på egen forskning og kjennskap til faglitteraturen om flåttbårne sykdommer.

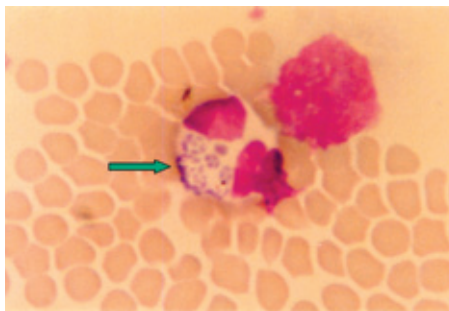
## Resultater

### Bakterien

*A phagocytophilum* (tidligere *Ehrlichia phagocytophila*) tilhører familien *Anaplasmataceae* og genus *Anaplasma* (12). Dette er en intracellulær bakterie, som infiserer fagocytter, i hovedsak granulocytter (13).

## Hovedbudskap

- Den flåttbårne bakterien *A phagocytophilum* er utbredt i flåttområder i Sør-Norge
- Human anaplasmose er høyst sannsynlig underdiagnostisert her i landet
- Infeksjonen er oftest selvhelbredende, men bakterien kan medføre en alvorlig infeksjon enten alene eller sammen med andre flåttbårne agenser
- Aktiv overvåking er nødvendig for å kartlegge omfanget og betydningen av denne sykdommen i vårt land



**Figur 1** Blodutstryk fra sau med May-Grünwald-Giemsa-farging. Inklusjoner i cytoplasma i en nøytrofil granulocyt som er smittet med *A phagocytophilum* (pil)

Bakterien formerer seg i vertscellens cytoplasma, i separate fagosomer. Ved mikroskopi vil disse ses som membranbundne inklusjoner i cytoplasma, såkalte morulae (fig 1). *A phagocytophilum* unngår degenerering ved å hindre at fagosomene smelter sammen med lysosomene (13). Årsaken til dette er foreløpig ukjent.

#### Smitteoverføring

Overføring av *A phagocytophilum* fra flått til vert skjer vanligvis mer enn 24 timer etter at flåtten har festet seg. En infisert flått er nok til å smitte et vertedyr. Bakterien overføres fra ett stadium av *I ricinus* til det neste, men smittestoffet overføres ikke til eggene. Nyklekede larver er derfor ikke infektive, men blir smittet ved å suge blod fra en infisert vert. Smitte til vertedyret skjer hoved-

sakelig via flåttbitt, selv om enkelte observasjoner tyder på både intrauterin overføring (14), overføring ved blodtransfusjon (15) og smitte via sår i huden hos mennesker som slakter infiserte dyr (16). Perinatal infeksjon er også dokumentert (17). I tillegg er det nylig rapportert om nosokomial smitte (J.S. Dumler, personlig meddelelse).

#### Infeksjon hos dyr

*A phagocytophilum* er det mest utbredte vektoroverførte smittestoffet hos dyr her i landet. Sykdommen heter sjodogg, og den har vært årsak til alvorlig infeksjon hos drøvtyggere i flere hundre år (7). Bakterien kan også forårsake sykdom hos andre arter, bl.a. hos hest, hund og katt.

Infeksjon med *A phagocytophilum* gir som oftest milde kliniske symptomer hos dyr. Det kan imidlertid inntre en alvorlig immunsuppresjon som varer i flere uker. *A phagocytophilum* er derfor en viktig predisponerende faktor for andre infeksjoner, særlig hos sau (7).

*A phagocytophilum* gir en persisterende infeksjon hos en rekke arter. Basert på 16S rDNA-sekvensering finnes det flere genetiske varianter av bakterien. I eksperimentelle podoforsøk på sau kan disse variantene gi ulik klinisk manifestasjon. I tillegg er det vist at enkelte dyr kan være smittet med flere varianter samtidig og at disse variantene påvirker hverandre i vertedyret (18).

#### Utbredelse

*A phagocytophilum* er utbredt i Europa. Serologiske undersøkelser hos sau og hjortevilt her i landet indikerer at infeksjonen er svært utbredt i flåttområder (fig 2). En serologisk undersøkelse viste at 94% av saueflokkene på beite var smittet (19), mens en tilsvarende studie hos elg, hjort og rådyr viste en prevalens på henholdsvis 43%, 55% og 96% (20). I en serologisk studie fra Telemark hadde seks av 58 borreliosepasienter også positive titer med henblikk på *A phagocytophilum* (21). Ingen andre serologiske studier angående utbredelsen av denne infeksjonen hos mennesker i Norge er publisert. I Europa varierer seroprevalensen, opptil 28% seropositivitet er registrert. Det er rapportert om økt prevalens hos eldre, hos skogsarbeidere og hos mennesker med samtidig borreliainfeksjon/TBE-infeksjon (22). I et eksponert område i Sverige var *A phagocytophilum*-insidensen 11% i løpet av en flåttseong (23).

Få undersøkelser av flått med henblikk på forekomst av *A phagocytophilum* er gjort her i landet. Basert på PCR-metodikk er det i Telemark og Rogaland rapportert om en prevalens hos *I ricinus* på henholdsvis 5% og 6% (24, S. Stuen, upublisert materiale). Prevalensen varierer imidlertid i løpet av sesongen, mellom ulike flåttstadier og fra område til område. I enkelte områder i Europa er opptil 66% av flåttene funnet positive (25). Bl.a. er det i Danmark registrert en pre-

valens på 40% hos voksne *I ricinus*, og denne prevalensen var høyere enn for *Borrelia burgdorferi* i samme område (26). Som nevnt tidligere kan enkelte flått være bærere av flere smittestoffer samtidig, deriblant flere varianter av både borrelia- og anaplasma-bakterier (8). Infeksjon med flere agenser som følge av ett flåttbitt er rapportert (27).

Det er for øvrig antatt at smågangere, villsvin eller hjortevilt kan være reservoarverter for de variantene av *A phagocytophilum* som forårsaker sykdom hos mennesker i Europa (22).

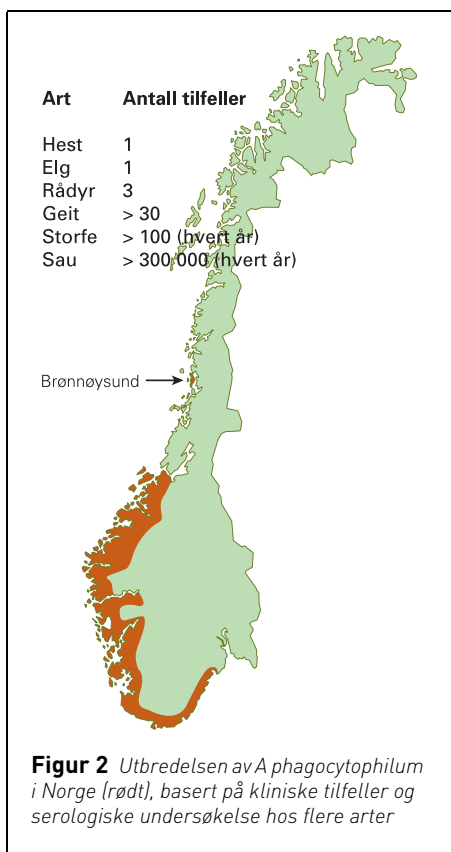
#### Human infeksjon

De første tilfeller av klinisk sykdom hos mennesker forårsaket av denne bakterien ble beskrevet i USA i 1994 (28), mens den i Europa først ble beskrevet i 1997 (Slovenia) (29). Sykdommen human anaplasrose gikk tidligere under navnet human granulocytær ehrlichiose (11, 12). Det er flere agenser i familien Anaplasmataceae som kan gi sykdom hos mennesker – *A phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* og *E ewingii* (30) – men det er kun førstnevnte agens som er aktuelt i Norge. Her i landet ble sykdommen human anaplasrose første gang rapportert i 1998 (11). Årlig undersøker AS Telelab (Skien) rundt 250–300 serumprøver, og i løpet av de siste årene (2005–07) er det sju pasienter som har fått diagnosen (Y. Tveten, personlig meddelelse). Så langt er flere tusen tilfeller diagnostisert i USA og over hundre i Europa.

Inkubasjonstiden er vanligvis 7–10 dager, og pasientene kan utvikle en akutt uspesifikk febril tilstand med influensaliknende symptomer, slik som stivhet, slapphet, muskelsmerter og hodepine. Andre uttalte symptomer kan være anoreksi, leddsmerter, kvalme, konjunktivitt og tørrhoste (31). I tillegg er flere komplikasjoner registrert, slik som svimmelhet, rabdomyolyse, facialispause, akutt lungesviktsyndrom og sekundærinfeksjoner (25). Det er imidlertid antatt at de fleste tilfellene av human anaplasrose trolig er selvhelbredende (22).

I akuttfasen er det uspesifikke endringer i hematologiske og kjemiske variabler, slik som leukopeni, trombocytopeni og en økning i akutfaseproteiner og levertransaminaser. De hematologiske forandringene normaliseres raskt. Eldre, kronisk syke og mennesker med immunsvikt kan imidlertid få alvorligere symptomer som følge av infeksjon med *A phagocytophilum* (30). I Europa er det ennå ikke rapportert om dødsfall. Derimot er fatale tilfeller registrert i USA, hvor det er antydnet en mortalitet på rundt 1%. Dødsårsaken i disse tilfellene er oftest opportunistiske infeksjoner (32).

Mennesker kan også smittes med flere flåttoverførte agenser samtidig. Nyere undersøkelser tyder på at *A phagocytophilum* letter spredningen av *B burgdorferi* i kroppen hos dem som er smittet med begge agenser. Anaplasmosen kan dermed gjøre borre-



**Figur 2** Utbredelsen av *A phagocytophilum* i Norge (rødt), basert på kliniske tilfeller og serologiske undersøkelser hos flere arter

liosen mer alvorlig (33). Undersøkelser fra andre land i Europa indikerer at opptil 30% av dem som har antistoffer mot *A phagocytophilum* også er seropositive når det gjelder *B burgdorferi* (22).

Diagnosen har tidligere vært basert på påvisning av inklusjoner i blodutstryk i den akutte fasen (fig 1). Senere er det imidlertid vanskelig å stille diagnosen ved hjelp av utstryk. Påvisning av mikrobe-DNA baseres da på polymerasekjedereaksjon (PCR) (22). Påvisning av spesifikke antistoffer mot *A phagocytophilum* ved hjelp av immunofluorescens bekrefter smitte, men en titerverdi kan ikke si noe om hvorvidt infeksjonen er akutt fordi antistoffene kan gjenfinnes flere år etter primærinfeksjonen (7, 34). Påvisning av en firefolds titerstigning kan imidlertid brukes til å stille diagnosen human anaplasmose. Unntaksvis kan dyrking av *A phagocytophilum* i cellekultur brukes til påvisning av bakterien i perifert blod (35).

Doksosykin er førstehåndspreparatet når det gjelder behandling. Behandlingen bør vare minst 12–14 dager. Doksosykin er også anbefalt dersom man mistenker at pasienten har en samtidig borreliainfeksjon. I tillegg er det rapportert at rifampicin har god effekt ved human anaplasmose, men dette preparatet bør kun benyttes til pasienter der det er kontraindikasjon mot doksosykin (30).

#### Humane tilfeller i Norge

Serologiske undersøkelser av dyr tyder på at bakterien *A phagocytophilum* er utbredt på flåttbeiter i Sør-Norge. Det er estimert at minst 300 000 lam får sjodogg hvert år her i landet (19). Imidlertid er få humane tilfeller diagnostisert. Dette kan bl.a. skyldes mangelfull oppmerksomhet og overvåking knyttet til denne bakterien. Sykdommen er ikke rapporteringspliktig i Norge, i motsetning til i USA (30).

Human anaplasmose er en relativt «ny» sykdom her i landet. Sykdommen er kun diagnostisert fra kysten av Telemark og Vestfold (11, Y. Tveten, personlig meddelelse). Til sammenlikning er sjodogg hos drøvtyggere svært vanlig langs kysten fra Vest-Agder til Møre og Romsdal (7).

Infeksjonen kan være vanskelig å diagnostisere ved hjelp av blodutstryk. Antall infiserte nøytrofile celler er ofte lavt, rundt 5–10% infiserte er funnet i akutfasen (31). De aller fleste diagnosene hos mennesker er stilt ved hjelp av molekylærbiologiske metoder. I Norge er det for tiden ingen humanmedisinske laboratorier som utfører PCR-diagnostikk på *A phagocytophilum*. Diagnosen stilles på grunnlag av serologiske prøver, molekylærbiologiske metoder brukes kun i forskningssammenheng (Y. Tveten, personlig meddelelse).

Dersom det ikke oppstår komplikasjoner, er de kliniske symptomer ved human anaplasmose oftest uspesifikke og selvbegrensende. Hovedvekt på de mer kjente borrelia-

bakteriene kan overskygge undersøkelse knyttet til andre agenser. Infeksjon med flere mikrober kan forsterke eller endre symptomene ved enkeltinfeksjoner. Samtidig infeksjon med både *B burgdorferi* og *A phagocytophilum* kan gi variable kliniske symptomer (26, 33). I Slovenia blir det rutinemessig undersøkt for både *Anaplasma*, *Borrelia* og TBE-virus ved mistanke om flåttbåren sykdom (36). De fleste tilfeller av human anaplasmose er blitt avdekket igjennom aktiv overvåking. Borreliapasierter i Norge med disseminert infeksjon bør undersøkes for samtidig anaplasmainfeksjon.

Det finnes varianter av *A phagocytophilum* i Norge med ulik klinisk manifestasjon hos dyr (7). Infeksjon med varianter som gir få symptomer hos mennesker kan også være en årsak til manglende registrering.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

#### Litteratur

- Bjöersdorff A, Bergström S, Massung RF et al. Ehrlichia-infected ticks on migrating birds. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 877–9.
- Mehl R, Sandven P, Braathen LR. Skogflåtten *Ixodes ricinus*. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 1642–4.
- Tambis-Lyche H. Flått, hantikk og hanklokke. *Fauna* 1990; 43: 129–35.
- Lindgren E, Tälleklint L, Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 119–23.
- Gray JS, Kahl O, Robertson JN et al. Lyme borreliosis habitat assessment. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287: 211–28.
- Sonenshine DE. *Biology of ticks*. Bd. 1. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Stuen S. *Anaplasma phagocytophilum* (formerly Ehrlichia phagocytophila) infection in sheep and wild ruminants in Norway. Doktoravhandling (dr.philos.). Oslo: Institutt for småfårforskning, Norges veterinærhøgskole, Sandnes, 2003.
- Leutenegger CM, Pusterla N, Mislin CN et al. Molecular evidence of coinfection of ticks with *Borrelia burgdorferi sensu lato* and the human granulocytic ehrlichiosis agent in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3390–1.
- Hildebrandt A, Schmidt KH, Wilske B et al. Prevalence of four species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and coinfection with *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes ricinus* ticks in central Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 364–70.
- Eldøen G, Vik IS, Vik E et al. Lyme-nevrorreliose i Møre og Romsdal. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2008–11.
- Kristiansen B-E, Jenkins A, Tveten Y et al. Human granulocytær ehrlichiose i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 805–6.
- Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with *Anaplasma*, *Cowdria* with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and «HGE agent» as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 2145–65.
- Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 286–308.
- Pusterla N, Braun U, Wolfensberger C et al. Intravertebrale infektion with Ehrlichia phagocytophila in a cow. *Vet Rec* 1997; 141: 101–2.
- Leiby DA, Chung APS, Cable RG et al. Relationship between tick bites and the seroprevalence of Babesia microti and Anaplasma phagocytophila (previously Ehrlichia sp.) in blood donors. *Transfusion* 2002; 42: 1585–91.
- Bakken JS, Krueth JK, Lund T et al. Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 198.
- Dhand A, Nadelman RB, Agüero-Rosenfeld M et al. Human granulocytic anaplasmosis during pregnancy: case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 589–93.
- Stuen S, Dahl H, Bergström K et al. Unidirectional suppression of Anaplasma phagocytophilum genotypes in infected lambs. *Clin Diag Lab Immun* 2005; 12: 1448–50.
- Stuen S, Bergström K. Serological investigation of granulocytic Ehrlichia infection in sheep in Norway. *Acta Vet Scand* 2001; 42: 331–8.
- Stuen S, Åkerstedt J, Bergström K et al. Antibodies to granulocytic Ehrlichia in moose, red deer, and roe deer in Norway. *J Wild Dis* 2002; 38: 1–6.
- Bakken JS, Krueth J, Tilden RL et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 829–32.
- Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 (suppl 37): 27–35.
- Wittesjø B, Bjoersdorff A, Eliasson I et al. First long-term study of the seroreponse to the agent of human granulocytic ehrlichiosis among residents of a tick-endemic area of Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 173–8.
- Jenkins A, Kristiansen B-E, Allum A-G et al. Borrelia burgdorferi sensu lato and Ehrlichia spp. in Ixodes ticks from southern Norway. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3666–71.
- Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 763–72.
- Skarphedinsson S, Lyholm BF, Ljungberg M et al. Detection and identification of Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, and Rickettsia helvetica in Danish Ixodes ricinus ticks. *APMIS* 2007; 115: 225–30.
- Levin ML, Fish D. Acquisition of coinfection and simultaneous transmission of Borrelia burgdorferi sensu lato and Ehrlichia phagocytophila by Ixodes scapularis ticks. *Infect Immun* 2000; 68: 2183–6.
- Bakken JS, Dumler JS, Chen S-M et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? *JAMA* 1994; 272: 212–8.
- Petrovec M, Lotric Furlan S, Avsic-Zupanc T et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1556–9.
- Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N et al. Ehrlichiosis in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (suppl 1): 45–51.
- Bakken JS. Human anaplasmosis. Epidemiological, clinical, laboratory, and therapeutic aspects of a new emerging tick-borne infectious disease. Doktoravhandling. Tromsø: Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø, 2004.
- Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 554–60.
- Grab DJ, Nyarko E, Barat NC et al. Anaplasma phagocytophilum-Borrelia burgdorferi coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloproteinase expression by human brain microvascular endothelial cells. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1420–4.
- Bakken JS, Haller I, Riddell D et al. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 22–7.
- Goodman JL, Nelson C, Vitale B et al. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 209–15.
- Lotric-Furlan S, Rojko T, Petrovec M et al. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with human granulocytic anaplasmosis in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 708–13.

Manuskriptet ble mottatt 17.1. 2008 og godkjent 31.7. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.