
Fra konfeksjon til skreddersøm – fremtidige muligheter for individuelt tilpasset legemiddelbehandling

TEMA

OLAV SPIGSET

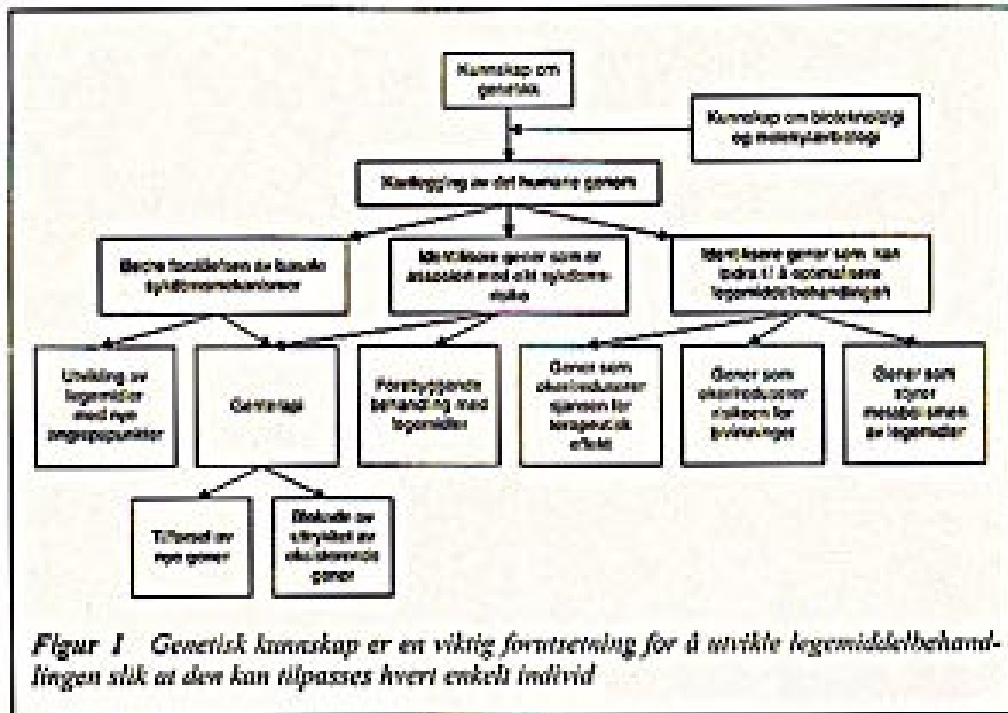
Email: olav.spigset@relis.rit.no
Avdeling for legemidler
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Forhåpningene om en gang å kunne tilby en skreddersydd farmakologisk behandling basert på hver enkelt pasients genetiske profil har lenge vært store. Utviklingen innenfor molekylærbiologi og bioteknologi har medført at man nå ligger i startgropen for å kunne forutsi både legemiddeleffekter og risiko for bivirkninger på individuelt grunnlag ut fra pasientens genotype. Artikkelen tar opp dagens situasjon på området og går også inn på hvilke fremskritt det er realistisk å håpe på i fremtiden når det gjelder optimering av behandling med eksisterende legemidler, utvikling av nye, skreddersydde legemidler samt bruk av genterapi.

Så lenge det har vært mennesker på jorden, har legemidler vært brukt for å bevare helse og lindre sykdom. I Asia har medisinsk bruk av urter en svært lang historie, og allerede i oldtidens Egypt eksisterte det opptegnelser med mer enn 700 ulike reseptformler. I antikken utviklet grekerne og romerne kunnskapen videre, mens det i tidlig middelalder var araberne som ledet utviklingen, før europeerne igjen overtok. Selv om man i disse periodene delvis søkte vitenskapelige forklaringer på legemidlenes virkning, var det de magiske forestillingene om effektene som helt dominerte.

Det var først i begynnelsen av 1800-tallet at vitenskapelig tenkning for alvor erstattet magien. Parallelt med dette medførte utviklingen innenfor kjemien at man ble i stand til å isolere de aktive stoffene i medisinsplanter. Allerede i 1804 ble morfin isolert, rundt 1820 ble kinin og koffein isolert og i 1875 ble digitoksin isolert. Dette var første steg i utviklingen mot en individuelt tilpasset

legemiddelbehandling – det ble mulig å dosere stoffene med en presisjon som man tidligere ikke hadde hatt mulighet til. Etterpå fulgte en voldsom oppblomstring i lanseringen av nye legemidler som har fortsatt helt frem til i dag. I tillegg har det særlig de siste 20 – 30 årene vært en enorm utvikling innenfor områder som genetikk, molekylærbiologi og bioteknologi. Dette har medført at man nå både kan optimere behandlingen med eksisterende legemidler, utvikle nye legemidler med mer spesifikke effekter enn tidligere samt lansere genterapi som et helt nytt farmakologisk prinsipp (fig 1).



Figur 1 Genetisk kunnskap er en viktig forutsetning for å utvikle legemiddelbehandling slik at den kan tilpasses hvert enkelt individ

Individualisering av behandling med eksisterende legemidler

I løpet av de siste årene har man forstått stadig mer av bakgrunnen for den enorme biologiske variasjonen som finnes hos ulike individer både når det gjelder den måten kroppen håndterer et legemiddel på og den måten et legemiddel har effekt og gir bivirkninger på.

Mesteparten av variasjonen i hvordan kroppen tar opp, bryter ned og skiller ut et legemiddel, såkalt farmakokinetisk variasjon, kan forklares ut fra genetiske forskjeller mellom individer. I tillegg spiller blant annet aldersvariasjoner og omgivelsesfaktorer som røyking, alkoholinntak og matinntak en viktig rolle. Etter hvert har man begynt å ta konsekvensene av at denne kunnskapen eksisterer. For eksempel krever nå legemiddelmyndighetene i større grad enn tidligere at det skal være kjent i detalj på hvilken måte et legemiddel metaboliseres før det kommer på markedet. Bakgrunnen for dette er blant

annet at man ut fra kunnskap om metabolismeveiene kan forutsi hvilke pasienter som vil ha effekt av legemidlet og hvilke pasienter som vil få bivirkninger.

Man har i løpet av de siste 20 årene identifisert en rekke ulike leverenzym som er viktige for metabolismen av legemidler. Den viktigste gruppen av slike enzymer er de såkalte cytokrom P-450 (CYP)-enzymene. Det er vist at kapasiteten til tre av enzymene, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, er genetisk bestemt. Henholdsvis 1 %, 4 % og 7 % av befolkningen har en genetisk variant som medfører at respektive enzym er inaktivt. Hvis en slik person behandles med vanlige doser av et legemiddel som brytes ned av det aktuelle enzymet (tab 1), vil resultatet bli en svært høy plasmakonsentrasjon av legemidlet, med økt risiko for bivirkninger og toksiske effekter (1, 2). Genetisk testing av disse enzymene utføres nå rutinemessig flere steder i landet. Ved å identifisere personer med inaktivt enzym og behandle disse med lave doser av de legemidlene som brytes ned av det aktuelle enzymet, vil man kunne forebygge bivirkninger samtidig som den terapeutiske effekten opprettholdes. Et eksempel på dette er at man kan ha nytte av å genotype for enzymet CYP2C9 for å forhindre blødningskomplikasjoner hos pasienter som behandles med warfarin (3). Også for enzymer utenfor CYP-gruppen finnes det muligheter for å teste om et individ har aktivt enzym eller ikke. Et slikt eksempel er tiopurin S-metyltransferase, som bryter ned azatioprin og 6-merkaptopurin (4). Personer med inaktivt enzym som behandles med disse midlene, har en klart økt risiko for alvorlige blodbivirkninger. I tillegg har man for en rekke legemidler muligheten til å måle konsentrasjonen av legemidlet i serum og tilpasse dosen individuelt etter dette (5).

Tabell 1

Eksempler på legemidler som brytes ned av noen enzymer der genetisk testing av enzymaktiviteten er mulig

CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
• Fenytoin • Losartan • Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler • Warfarin	• Citalopram • Diazepam • Klomipramin • Moklobemid • Proguanil¹ • Propranolol	• Antiarytmika (mange) • Antipsykotika (de fleste klassiske) • Kodein¹ • Metoprolol • Selektive serotoninreopptakshemmere (unntatt citalopram og sertralin) • Timolol • Trisykliske antidepressiver • Venlafaxin

CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
¹ Substansen må metaboliseres for å bli biologisk aktiv. Dette betyr at en genetisk bestemt manglende metabolisme vil kunne redusere den kliniske effekten		

Man har i de senere år også påvist en rekke farmakodynamiske forhold som er knyttet enten til bedre behandlingseffekt eller til dårligere behandlingseffekt enn forventet. For eksempel er det identifisert en genvariant som medfører at man muligens kan forutsi hvilke pasienter som har størst nytte av behandling med kolesterolsenkende legemidler (6) og en genvariant som medfører at effekten av kolinerge legemidler ved demens kan bli dårligere (7). I en norsk studie på pasienter med brystkreft var effekten av doksorubicin dårligere hvis tumorcellene inneholdt en spesiell mutasjon (8). Det er også identifisert genvarianter som kan ha betydning for effekten av det antipsykotiske midlet klopazin (9). I fremtiden kan man dermed tenke seg at man ut fra en enkelt blodprøve der man undersøker pasientens genotype, kan velge det legemidlet som vil ha best effekt hos akkurat den pasienten man skal behandle.

Man har også påvist gener hvis tilstedeværelse er en risikofaktor for at pasienten skal utvikle spesifikke bivirkninger. For eksempel har kvinner som bruker p-piller og som har den såkalte faktor V-Leiden-mutasjonen en risiko for å få dyp venetrombose som er ca. åtte ganger så høy som risikoen hos dem som bruker p-piller og ikke har denne mutasjonen og nesten 50 ganger så høy som hos dem som verken bruker p-piller eller har mutasjonen (10). Det er nå mulig å genotype for denne mutasjonen, som gir aktivert protein C-resistens.

Utvikling og produksjon av nye, skreddersydde legemidler

Legemiddelindustrien har aldri hatt så stor kapasitet til å prøve ut nye stoffers effekt som nå. Det er opprettet spesielle laboratorier som utelukkende arbeider med å undersøke om ekstrakter fra planter eller andre organismer i havet og på landjorden kan utnyttes medisinsk. Hvert år undersøkes hundretusener til millioner av substanser. Spesifisiteten blir høy fordi man bruker isolerte reseptorer, enzymer og andre målstrukturer for å studere effektene (11). Kjennskap til disse legemiddelmålenes aminosyresekvens og tredimensjonale form gjør det dessuten mulig å syntetisere stoffer som er skreddersydd til hver enkelt reseptor eller hvert enkelt enzym. Ved hjelp av molekylmodellering kan et stort antall ulike substanser prøves ut. Mens stoffer med naturlig opprinnelse hittil har dominert når det gjelder nylanseringer av antibiotika og cytostatika, har syntetiske legemidler stått for de fleste nyvinningene innenfor nevro- og psykofarmakologien.

Den bioteknologiske utviklingen har gjort det mulig med rekombinantteknologi å implantere DNA i bakterier. Dette har medført at man nå kan produsere legemidler som humant insulin, veksthormon og erytropoietin i stor skala, uten at man får de bivirkningene som man tidligere så da slike stoffer ble isolert fra dyreorganer. Optimismen på området var stor i 1980-årene, men er siden blitt

dempet noe. Grunnen er blant annet at det bare er mulig å fremstille legemidler med peptidstruktur med denne metoden og at legemidlene ikke kan gis peroralt.

Ytterligere et legemiddelprinsipp er behandling med monoklonale antistoffer. Det antitrombotiske midlet abciximab og det immunsuppressive midlet muromonab-CD3 er to eksempler på slike preparater som allerede er godkjent i Norge. Navnene på nye substanser i denne legemiddelgruppen kjennetegnes ved suffiksene mab og monab, "monoclonal antibodies". Som navnet sier er disse legemidlene skreddersydde for å binde seg til ett bestemt humant antigen eller en bestemt reseptor. Selv om bivirkninger på grunn av mulige kryssreaksjoner dermed er sjeldne, vil bivirkninger som skyldes legemidlenes farmakologiske effekter, slik som økt blødningstendens for abciximab og bivirkninger på grunn av cytokinfrigjøring for muromonab-CD3, fortsatt eksistere. Utviklingen på området går svært raskt, og en rekke nye monoklonale legemidler forventes å bli lansert i løpet av de nærmeste årene.

Genterapi

Tilførsel av nye gener

For pasienter med genetiske sykdommer som medfører manglende produksjon av spesifikke enzymer, er det et besnærende prinsipp at man kan tilføre det genet som pasienten mangler (12). Det første forsøket av denne typen på menneske ble gjort i 1990. Det dreide seg om pasienter med den svært sjeldne sykdommen adenosindeaminasemangel (13). De kliniske resultatene ved denne sykdommen har imidlertid vært motstridende, og effekten har generelt sett vært skuffende.

Metoden er også blitt prøvd ut ved en rekke andre sykdommer (14) (tab 2). Ved kreftsykdommer går et prinsipp ut på å tilføre genmateriale som kan forandre kreftcellenes overflateantigener slik at kroppens eget immunsystem reagerer på cellene. Et annet prinsipp går ut på å tilføre genmateriale som i kreftcellene bryter ned et konvensjonelt legemiddel til en toksisk metabolitt som så virker lokalt i cellen. Et tredje prinsipp går ut på å tilføre genmateriale til friske celler for å beskytte dem mot høye cytostatikadoser (15).

Tabell 2

Eksempler på sykdommer der genterapi blir forsøkt hos menneske

Tilførsel av nye gener	Blokkering av uttrykket av eksisterende gener
• Adenosindeaminasemangel • Cystisk fibrose • Ulike krefttyper • Familiær hyperkolesterolemi • Gauchers sykdom • Perifer iskemisk karsykdom	• Cytomegalovirusretinitt • AIDS • Ulike krefttyper • Crohns sykdom • Ulcerøs kolitt • Revmatoid artritt • Rejeksjon av transplanterte organer • Restenose i koronarkar etter angioplastikk/kirurgi

En av de største utfordringene ved genterapi er å transportere genmaterialet til målcellene (12). I de fleste tilfellene har man brukt forskjellige typer virus, særlig retrovirus og adenovirus, som vektorer (14, 15). Man har inkorporert det aktuelle genet i viruset med den forhåpningen at viruset skal overføre genet til humane celler av den rette typen. Det har imidlertid vist seg at pasienten i mange tilfeller utvikler immunitet mot bærerviruset, med bivirkninger og manglende eller bare svært kortvarig effekt som resultat. Resultatene med retrovirus fra dyreforsøk har bare i liten grad vist seg å være overførbare til mennesker, fordi man er avhengig av celledelinger for at det nye genet skal inkorporeres i kroppens eget DNA. Denne delingen skjer vanligvis betydelig langsommere hos mennesker enn hos gnagere. Bruk av adenovirus har den fordelen at man kan få effekt i celler som ikke deler seg, men på den annen side forsvinner da effekten etter svært kort tid når behandlingen avsluttes.

For å unngå disse problemene forsøker man nå å utvikle vektorer som bygger på andre prinsipper enn virustransport. Det er fremfor alt bruk av liposomer som prøves ut, selv om man med liposomvektorer i mindre grad enn med virusvektorer kan styre transporten til de ønskede målcellene. Dette prinsippet egner seg derfor best ved lokalbehandling (14 – 16).

I løpet av de aller siste årene har man utviklet teknikker som medfører at man kan inkorporere det tilførte genet på rett sted i eksisterende DNA, såkalt chiomerplastikk (17). Sjansen for at genet virkelig blir uttrykt, vil da være langt større, noe som medfører at legemiddeldosen og dermed også bivirkningsrisikoen reduseres. Denne teknikken er imidlertid ikke blitt prøvd hos mennesker ennå.

Blokkering av eksisterende gener

Utviklingen når det gjelder å blokkere genekspresjonen, er kommet noe lenger enn når det gjelder å tilføre genmateriale som deretter skal uttrykkes (18). Ved denne behandlingsformen tilfører man korte sekvenser av enkeltstreng-DNA, såkalte antisenseoligonukleotider som skal binde seg til budbringer-RNA (mRNA) og blokkere syntesen av sykdomsfremmende proteiner. En lang rekke studier pågår på området (tab 2). Det første legemidlet, fomivirsen, er helt nylig

blitt godkjent i USA på indikasjonen retinitt forårsaket av cytomegalovirus hos pasienter med AIDS. Denne formen for retinitt rammer 40 % av AIDS-pasientene og fører ofte til blindhet. Effekten av legemidlet er imidlertid begrenset, en til to intraokulære injeksjoner per måned kan forsinke sykdomsutviklingen i 2 – 3 måneder (19).

Bortsett fra ved infeksjoner med virus slik som HIV og cytomegalovirus er det særlig ved inflammatoriske sykdommer (18) og kreft (15, 18) at metoden er blitt forsøkt (tab 2). Et prinsipp ved inflammatoriske sykdommer er at man blokkerer produksjonen av et intercellulært adhesjonsmolekyl som er nødvendig for å få T-lymfocytter til å forlate blodbanen. Den inflammatoriske responsen vil dermed reduseres. I kliniske studier har man kommet lengst med dette prinsippet ved Crohns sykdom. Innenfor onkologien har man særlig forsøkt å blokkere uttrykket til onkogener eller å blokkere ulike stoffer som tumorceller produserer og som hindrer apoptose eller bidrar til resistens mot konvensjonelle cytostatika (15, 18).

Også antisenseprinsippet er beheftet med en rekke problemer. For det første må legemidlet tas opp i den aktuelle målcellen og bare hemme uttrykket til ett bestemt gen. Opptaket i cellen skjer lettere når nukleotidsekvensen er kort, men på den annen side øker genspesifisiteten jo lengre nukleotidsekvensen er. En annen begrensning er at mRNA har en høy grad av sekundærstruktur. Denne oppkveilingen medfører at en målsekvens på mRNA i praksis kan være utilgjengelig for antisensebehandling. Videre brytes umodifiserte antisenseoligonukleotider raskt ned av nukleaser i kroppen. Legemidlene egner seg derfor best for lokalbehandling. For å kunne gi legemidlene systemisk har man forsøkt å modifisere antisensemolekylene slik at de ikke brytes ned så lett. Ulempene med dette er imidlertid at legemidlene da oftere gir bivirkninger, blant annet i form av uspesifikke inflammatoriske og toksiske reaksjoner. Den største utfordringen i øyeblikket er å utvikle modifikasjoner med høy stabilitet, høyt cellulært opptak og lav uspesifikk toksisitet. Antisenseterapiens fremtid vil i høy grad avhenge av hvordan man kan løse disse problemene.

Veien videre

Forhåpningene om å kunne tilby en skreddersydd farmakologisk behandling til hvert enkelt individ har lenge vært store. Ved hjelp av moderne genteknologi er det nå relativt enkelt å identifisere gener som kan være potensielt viktige for å oppnå en optimal individuell legemiddelbehandling. Utfordringen videre er å koble genotype sammen med fenotype, det vil si å finne ut hvilke varianter av de ulike genene som fører til for eksempel manglende legemiddeleffekt eller økt risiko for bivirkninger, samt å kvantifisere en slik risiko. For å kunne besvare disse spørsmålene kreves det omfattende studier der man enten følger opp genotypede pasienter prospektivt med tanke på kliniske sluttpunkter eller der man retrospektivt undersøker genotypen til pasienter som for eksempel har utviklet en bestemt bivirkning (20).

Forventningene til genterapi har lenge vært svært store, og i hvert fall på kort sikt åpenbart for store. En årsak til dette har vært at enkelte fremtredende forskere på området har vært overdrevet optimistiske samtidig som mediene har fremstilt teknikkene som enkle og løsningene som nærliggende. Hittil har de kliniske effektene av genterapi vært svært begrenset, og de tilstandene der man har sett effekt, har vært sjeldne.

Sensasjonsoppslag den senere tiden når det gjelder effekt av genterapi mot "folkesykdommer" som hjertesvikt og muskelatrofi hos eldre, har kun vært basert på foreløpige resultater fra dyrestudier. Veien fra effekt i dyrestudier til effekt hos menneske har dessuten i mange tilfeller vist seg å være enda lengre ved genterapi enn ved konvensjonell legemiddelbehandling. På denne bakgrunn har det vært uttrykt bekymring for at holdningen om at løsningen er "like rundt hjørnet" kan medføre at pasienter får urealistiske forventninger til genterapi og i verste fall kanskje nedprioriterer eksisterende behandling. Først når man ser klare effekter på vanlige sykdommer, kan man snakke om et gjennombrudd når det gjelder genterapi som behandlingsform.

Det er rimelig å tro at den terapeutiske effekten av genterapi en gang i fremtiden kommer til å få stor betydning, men dette kommer til å ta tid. Det er særlig på to områder man er avhengig av mer kunnskap. For det første er man avhengig av å få frem mer effektive vektorer enn dagens, og for det andre er det nødvendig med mer grunnforskning om genregulering før metodene kan utnyttes fullt ut. På denne bakgrunn vil det også i fremtiden være uunngåelig at det oppstår etiske dilemmaer knyttet til genterapi. En rekke spørsmål knyttet til genforskning er dessuten politisk og juridisk kontroversielle, og lovgivningen på området blir raskt foreldet. Debatten omkring genforskning, bruk av gentester og genterapi vil derfor fortsette i lang tid fremover.

For øyeblikket kan det se ut som om flertallet i befolkningen stort sett er positive til genterapi. I en fersk norsk undersøkelse (21) var 67 % av de spurte helt eller delvis enig i at medisinsk forskning for å fremstille legemidler ved hjelp av genetisk endrede mikroorganismer burde stimuleres. 61 % av de spurte var positive til å stimulere forskning for å behandle sykdommer ved hjelp av genterapi så lenge genene ikke kunne videreføres til neste generasjon. Det er imidlertid et åpent spørsmål hvordan svarene hadde fordelt seg hvis det i stedet hadde blitt spurt om man synes at den basale genforskningen bør stimuleres, eller alternativt om man synes at den er etisk akseptabel. Store deler av denne forskningen er en nødvendig forutsetning for effektiv genterapi.

Med det såkalte Humant genom-prosjektet, der målet er å lokalisere alle funksjonelle humane gener i løpet av få år, vil potensialet både for å optimere konvensjonell legemiddelbehandling og for effektiv genterapi øke betydelig (fig 1). Kanskje ser man begynnelsen på en ny æra der den økte kunnskapen om menneskets genom vil få betydning ikke bare for forståelsen av patofysiologi og diagnostikk av sykdommer, men også for å individualisere den farmakologiske behandlingen av en lang rekke sykdommer.

LITTERATUR

1. Alvan G, Dahl M-L. Viktigt känna till metabolisk kapasitet vid läkemedelsbehandling. *Läkartidningen* 1992; 89: 382 – 90.
2. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342 – 9.
3. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJK, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717 – 9.
4. Aarbakke J, Janka-Schaub G, Elion GB. Thiopurine biology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 3 – 7.
5. Aamo T, Brørs O, Lien E. Legemiddelanalyser og rusmiddelanalyser. I: *Norsk legemiddelhåndbok* 1998 – 99. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok I/S, 1998: 1043 – 50.
6. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AVG et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86 – 93.
7. Poirer J, Delisle M-C, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12260 – 4.
8. Aas T, Børresen A-L, Geisler S, Smith-Sørensen B, Johnsen H, Varhaug J-E et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Med* 1996; 2: 811 – 4.
9. Hu RJ, Malhotra AK, Pickar D. Predicting response to clozapine. *CNS Drugs* 1999; 11: 317 – 26.
10. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vendenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593 – 6.
11. Rosell S. Hel regnskog kan screenas på läkemedelsbolagets laboratorium. *Läkartidningen* 1997; 94: 4938 – 41.
12. Smith AE. Gene therapy – where are we? *Lancet* 1999; 354 (suppl 1): 1 – 4.
13. Blases RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici T et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475 – 80.
14. Marshall E. Gene therapy's growing pains. *Science* 1995; 269: 1050 – 5.
15. Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 29 – 31.

16. Maurer N, Mori A, Palmer L, Monck MA, Mok KWC, Mui B et al. Lipid-based systems for the intracellular delivery of genetic drugs. *Mol Membr Biol* 1999; 16: 129 – 40.
 17. Gura T. Repairing the genome's spelling mistakes. *Science* 1999; 285: 316 – 8.
 18. Sommer W, Heilig M. Antisensoligonukleotider som läkemedel prövas kliniskt. *Läkartidningen* 1999; 96: 348 – 54.
 19. Perry CM, Balfour JAA. Fomivirsen. *Drugs* 1999; 57: 375 – 80.
 20. Spigset O, Hedenmalm K, Dahl M-L, Wiholm B-E, Dahlqvist R. Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of risk factors, including CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 379 – 84.
 21. Nygård B, Heggem R. Forbrukarhaldningar til genteknologi. Senter for bygdeforskning, rapport nr. 11/98. Trondheim: Senter for bygdeforskning, Allforsk/NTNU, 1999.
-

Publisert: 20. januar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. mars 2026.