
Acetazolamid – verdt en renessanse i epilepsibehandlingen?

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

GRETHE HELLSTRØM HODDEVIK

Statens senter for epilepsi
Postboks 900
1303 Sandvika

Karbonanhydrasehemmeren acetazolamid har vært brukt som antiepileptikum siden ca. 1950. I vrimmelen av nye antiepileptika er acetazolamid kommet i bakgrunnen, antakelig pga. problemer med toleranseutvikling. Gitt intermitterende i 14-dagersperioder med en ukes opphold har det vist seg fortsatt å ha en plass i epilepsibehandlingen.

Ca. 90 % av pasienter med vanskelig traktabel epilepsi, uansett anfallstype, har sikker initial effekt av acetazolamid, men det er usikkert hvor lenge effekten varer når den intermitterende behandlingen gis over tid.

Acetazolamid som tilleggslegemiddel er spesielt godt egnet for kvinner med anfallsopphopning ved menstruasjon, der interaksjon mellom legemidler er et problem, der rask effekt ønskes og der et ekstra legemiddel bare trengs i en kort periode. Valg av antiepileptikum diskuteres i lys av gjeldende krav om internkontroll og kvalitetsutvikling av helsetjenester.

Legemidler har fortsatt en bred plass i epilepsibehandlingen. Med unntak av bromid ble alle midlene introdusert på 1900-tallet. Antall nye preparater har økt eksponentielt de siste ti årene (tab 1). Faglig forsvarlig virksomhet tilsier at man ved valg av antiepileptikum tar hensyn til pasientens anfallstype, epilepsiårsak/syndrom, alder, kjønn, yrke/aktivitet og ønsker. I tillegg har man plikt til å ta økonomiske hensyn for at samfunnet ikke skal påføres unødvendige utgifter. Man tilstreber å behandle pasienten med ett antiepileptikum (1, 2). For å oppnå tilfredsstillende anfallskontroll må imidlertid mange pasienter ha ett eller flere tilleggslegemidler. Det er særlig valgmuligheter for slike som har økt de siste årene.

Tabell

Tabell 1 Oversikt over registrerte legemidler som brukes ved epilepsi

Legemiddel	Introduksjonsår	I Norge tillatt brukt som
Fenobarbital (Fenemal)	1912	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Phenytoin (Epinat)	1938 (registrert i 1944)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Acetazolamid (Diamox)	1952 (registrert i 1954)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Primidon (Mysoline)	1954 (registrert i 1953)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Ethotoin (Peganone)	1957 (avregistrert i 1995)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Ethosuximid (Zarondan)	1960 (registrert i 1961)	Monoterapi og tilleggslegemiddel (bare effekt ved absenser)
Karbamazepin (Tegretol, Trimonil)	1962 (registrert i 1965)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Valproat (Orfiril, Deprakine)	1963 (registrert i 1980)	Monoterapi og tilleggslegemiddel
Benzodiazepiner (Valium, Vival, Stesolid, Rivotril, Mogadon)	1963 (registrert i 1963)	(registrert i 1974)
(registrert i 1965)	Tilleggslegemiddel, Rivotril og Mogadon også som monoterapi	Lamotrigin (Lamictal)
1986 (registrert i 1994)	Tilleggslegemiddel og monoterapi	Vigabatrin (Sabrilex)
1992 (registrert i 1993)	Tilleggslegemiddel hos voksne. Tillatt brukt	som monoterapi ved infantile spasmer
Felbamat (Taloxa)	1993 (registrert i 1996)	Tilleggslegemiddel
Gabapentin (Neurontin)	1994 (registrert i 1996)	Tilleggslegemiddel
Topiramet (Topimax)	1995 (registrert i 1997)	Tilleggslegemiddel

Den veiledende listen over aktuelle registrerte og uregistrerte antiepileptika er gitt i Terapi anbefaling, sist utgitt i 1998 (3). Acetazolamid, som fortsatt er registrert med epilepsi som indikasjon, var omtalt i tilsvarende publikasjon utgitt i 1986 (4), men er ikke tatt med i 1998. Dette legemidlet har, i motsetning til mange andre antiepileptika, en velkjent virkningsmekanisme og derfor forutsigbare virkninger og bivirkninger. Siden det er et mål å individualisere legemiddelvalget i størst mulig grad, er det verdt å ta acetazolamid med når tilleggslegemiddel skal vurderes. Dette legemidlet er dessuten billig sammenliknet med de nyere antiepileptika.

Acetazolamid

Dette er en karbonanhydrasehemmer og virker således der enzymet karbonanhydrase er til stede (i røde blodceller, nyrebark, mage- og tarmslimhinne, pancreas, øye og sentralnervesystem). Vedvarende bruk gir metabolsk acidose og alkalisk urin. Den antiepileptiske effekten regner man med hovedsakelig skyldes CO₂-akkumulasjon i oligodendroglia-cellenes cytoplasma og inhibisjon av karbonanhydrase i myelinet, med derpå følgende økning av terskelen for initiering av anfall (5). Økning av GABA-konsentrasjonen kan også være av betydning (6).

Acetazolamids bivirkninger er i flere innlegg omtalt her i Tidsskriftet (7 – 9). Sammenliknet med andre antiepileptika er imidlertid bivirkningene av acetazolamid få, vanligvis lite uttalte og doseavhengige (10). De mest vanlige er tretthet, parestesier og endret smaksopplevelse (11). I motsetning til flere andre antiepileptika er det ikke rapportert at acetazolamid reduserer kognitive funksjoner. Allergiske reaksjoner synes å forekomme sjeldnere ved bruk av acetazolamid enn ved andre antiepileptika.

Siden acetazolamid bare skilles ut gjennom nyrene og siden kalsiumfosfatsteiner kan dannes ved lang tids bruk, bør det ikke gis til pasienter som har nyrestein eller nedsatt nyrefunksjon (12, 13). Teratogen effekt er påvist i dyreforsøk (14 – 16). Pga. effekt på erytrocytter og trombocytter kan antallet av disse blodcellene reduseres. Pasienter som får acetazolamid, bør derfor følges opp med blod- og urinprøver jevnlig. Acetazolamids innvirkning på syre-base-balansen må has in mente hvis legemidlet gis til pasienter med diabetes mellitus eller annen lidelse som kan gi hypoglykemi. I likhet med fenytoin og barbiturater kan acetazolamid ved lang tids behandling påvirke beinmineraltettheten.

Acetazolamid har få interaksjoner med andre legemidler. Svake syrer som barbiturater og salisylater skilles ut i noe større grad under acetazolamidbehandling, mens svake baser som amfetamin, prokamid og kinidin vil skilles ut i mindre grad (17). Acetazolamid potenserer effekten av tiaziddiuretika. Det er beskrevet interaksjon med litium (18). Det hevdes også at karbamazepins metabolisme inhiberes noe (19, 20).

Studier har vist at toleranse, som skyldes både økt aktivering av karbonanhydrase og økt syntese av nytt enzym (21), kan utvikle seg etter noen måneder. Til tross for fare for toleranseutvikling er det i andre land fortsatt interesse for acetazolamid (22), og det anvendes med hell ved en rekke svært forskjellige tilstander (tab 2) (20, 22 – 51).

Tabell 2

Oversikt over ulike indikasjoner for bruk av acetazolamid

Indikasjon	Referanse
Epilepsi	20, 22, 23, 24, 25, 26, 27

Indikasjon	Referanse
Glaukom	28
Profylaktisk ved lasertrabekuloplastikk	29
Høydesyke	30
Pseudotumor cerebri	31
Hydrocephalus (ulike typer)	32, 33, 34
Familiær periodisk paralyse	35
Paroksysmal ataksi	36, 37
Tardive dyskinesier og andre ekstra pyramidale symptomer	8
Søvnapné syndrom	39, 40
Psykosier	41, 42
Tremor	43, 44
Smertefulle toniske tilstander	45, 46
Migræne ved CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati)	47
Menières sykdom	48
Hemoragisk hjerneinfarkt	49
Diagnostikum ved undersøkelse av cerebrovaskulær reservekapasitet	50
Magesår	

Anvendelse som antiepileptikum

Ny administrasjon

Intermitterende behandling er en kjent metode til å motvirke toleranseutvikling. I et kvalitetssikringsprosjekt ved Statens senter for epilepsi blir acetazolamid gitt til voksne pasienter med sikker epilepsidiagnose, uansett anfallstype, og høy anfallsfrekvens eller sikker anfallsopphopning ved menstruasjon. Prosjektet, som startet i oktober 1998, omfatter både voksne og barn. Pasienter inkluderes fortsatt. Til nå er 22 voksne inkludert. Antall inkluderte er for få og oppfølgingstiden for kort til at man kan komme med endelige konklusjoner nå. For å motvirke toleranseutvikling gis legemidlet intermitterende med full dose fra første dag, til voksne maks 750 mg · 2. Etter 14 dager seponeres hele dosen. Etter en uke starter man opp igjen med en ny 14-dagersperiode. Full effekt av acetazolamid kommer allerede etter tre dagers bruk. Virkningen vedvarer to til tre dager inn i uken uten acetazolamid.

Anvendelse i nytt lys

Hos epilepsipasienter som har vist seg vanskelige å behandle og derfor står på mange legemidler, kan det være verdt å forsøke acetazolamid som tilleggslagemiddel. For pasienter som ikke har hatt flere anfallsfrie dager etter

hverandre på lenge, vil det, uansett effektens varighet, være en stor opplevelse å få to uker eller mer uten anfall.

Den intermitterende behandlingen gjør at acetazolamid kan være særlig egnet for pasienter med anfallsopphopning, enten syklisk eller i forbindelse med tilbakevendende uunngåelige situasjoner. Katamenial epilepsi er derfor en anerkjent indikasjon (4). Vel en tredel av alle kvinner med epilepsi har anfallsopphopning i follikulær fase av menstruasjonssyklus. I likhet med pasienter med paroksysmale ikke-epileptiske tilstander har også disse kvinnene god hjelp av acetazolamid (tab 2).

Stress er en kjent anfallsutløsende faktor hos epilepsipasienter.

Anfallsopphopning kommer ofte i forbindelse med forventet stress, som ved eksamen, prøver eller i situasjoner der man skal yte noe ekstra. Mange bruker benzodiazepiner i slike situasjoner. Bivirkninger som også omfatter påvirkning av kognitive funksjoner, gjør imidlertid benzodiazepiner lite egnet for slike formål. Siden acetazolamid kan gis i full dose fra første dag og har en helt annen bivirkningsprofil enn benzodiazepinene, er det et godt adjuvans i perioder der pasienten har en vanskelig anfallssituasjon eller forventer en slik og i tillegg trenger hele sin intellektuelle kapasitet.

Man skal heller ikke glemme at acetazolamid brukes som profylakse ved tilstander der man forventer en ødemtilstand (30) (tab 2). En del av den tverrfaglige epilepsibehandlingen består i å oppfordre pasientene til å bryte grenser i sin livsførsel. Ikke minst oppfordres pasientene til å være fysisk aktive. Dersom pasienten ønsker å bryte grenser og slik setter seg i fare for å få ødemtilstander, f.eks. høydesyke, som kan medføre anfallsøkning, kan acetazolamid være indisert.

Fire av våre pasienter som ikke har tolerert den intermitterende acetazolamidbehandlingen, til tross for at de har hatt god anfallskontroll i 14-dagersperiodene, er satt over på topiramate, som i tillegg til andre virkningsmekanismer også hemmer karbonanhydrase. Alle disse pasientene hadde god effekt av topiramate allerede ved introduksjonsdosen. Topiramatedosen må trappes langsomt opp. Det kan derfor ta lang tid før man får vite om det har effekt. Kanskje kan effekt av acetazolamid være en indikator på at pasienten har effekt av topiramate?

Utprøving av nye legemidler gjøres ofte bare på menn (52). Det gis derfor sjelden eller aldri opplysninger om spesiell egnethet for kvinner når et nytt antiepileptikum lanseres. Når acetazolamids egnethet for kvinner skal vurderes, må dets teratogene egenskaper tas i mente (14 – 16). Imidlertid har acetazolamid andre effekter som tyder på at det kan være spesielt velegnet for kvinner: Det reduserer østrogeninduserte «spike-waves» i EEG (53), på karnivå har det vist seg å være en kjønnsforskjell i reaksjonen på acetazolamid (54), og det egner seg ved syklisk anfallsopphopning. Mye tyder således på at både preparategenskaper og administrasjonsmåte kan gjøre acetazolamid godt egnet for kvinner.

Avsluttende bemerkninger

Å behandle pasienter som ofte trenger legemidler livet ut, krever omtanke og stadig vilje til revurdering av helheten i opplegget. I markedsføring fremheves ofte nye legemidlers fortrefelighet. Etter en stund kommer rapportene om de uønskede virkningene, ev. også mangel på forventet effekt. Rapportene om bivirkninger er imidlertid etter hvert blitt lange. Irreversible bivirkninger er også rapportert (55 – 58). Edruelighet i vurdering av nye legemidler er nødvendig. Systemene for internkontroll og kvalitetsutvikling kan være en nyttig påminnelse om krav som stilles til den behandlingen vi gir våre pasienter. Systemer som sikrer at vi etterlever gjeldende regelverk betyr bl.a. at vi ved valg av legemidler hver gang foretar en avveining mellom de tilgjengelige preparatens dokumenterbare egenskaper, pasientens behov og samfunnets behov, deriblant økonomiske overveielser. Internkontroll innbefatter også at vi fører statistikk eller innhenter opplysninger som gjør oss i stand til å evaluere den behandlingen vi gir. I begynnelsen av et nytt hundreår er ikke problemstillingen at man ikke har så mye å hjelpe seg med i epilepsibehandlingen, det er å vurdere de tilgjengelige mulighetene. Bred innsikt, ikke bare i eget spesialfelt, men også i samfunnsmedisinske problemstillinger, vil være nødvendig. Kanskje er det flere gamle legemidler enn acetazolamid som fortjener en renessanse i dette perspektivet.

LITTERATUR

1. Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D. The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell, 1996.
2. Kloster R, Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 439 – 44.
3. Terapianbefaling: Behandling av epilepsi. Nytt om legemidler 1998; 21: 17.
4. Løyning Y, Henriksen O, Johannessen SI, Kvamme E, Laake E, Munthe-Kaas AW et al. Antiepileptika. Oslo: Samarbeidskomiteen for legemiddelinformasjon, 1986.
5. Guillaume D, Grisar T, Vergniolle-Burette M. Glial Contribution to seizure: carbonic anhydrase activity in epileptic mammalian brain. Epilepsia 1991; 32: 10 – 5.
6. Sawaya MC, Horton RW, Meldrum BS. Effects of anticonvulsant drugs on the cerebral enzymes metabolizing GABA. Epilepsia 1975; 16: 649 – 55.
7. Walstad RA. Acetazolamide. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 1376 – 7.
8. Gatenbeck L, Olsson O. Acetazolamide. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 3794.

9. Walstad RA. Acetazolamide. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 3961 – 2.
10. Graber M, Kelleher S. Side effects of acetazolamide: the champagne blues. *Am J Med* 1988; 84: 979 – 80.
11. Martinez-Mir I, Navarro Badenes J, Palop Larrea V. Taste disturbance with acetazolamide. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 373.
12. Paisley KE, Tomson CR. Calcium phosphate stones during long-term acetazolamide treatment for epilepsy. *Postgrad Med J* 1999; 75: 427 – 8.
13. Røise O, Otnes B. Acetazolamide and renal calculi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 25 – 6.
14. Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992; 45: 629 – 36.
15. Biddle FG. Genetic difference in the frequency of acetazolamide-induced ectrodactyly in the mouse exhibit directional dominance of relative embryonic resistance. *Teratology* 1988; 37: 375 – 88.
16. Ellison AC, Maren TH. The effect of metabolic alterations on teratogenesis. *Johns Hopkins Med J* 1972; 130: 87 – 94.
17. Rousseau P, Fuentesvilla-Clifton A. Acetazolamide and salicylate interactions in the elderly: a case report. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 868 – 9.
18. Kersten L, Braunlich H. Influence of diuretics on renal lithium excretion and tissue distribution of some cations in saline loaded young and adult rats. *Biomed Biochim Acta* 1987; 46: 225 – 36.
19. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198 – 214.
20. Oles KS, Penry JK, Cole DL, Howard G. Use of acetazolamide as an adjunct to carbamazepine in refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 74 – 8.
21. Anderson RE, Chiu P, Woodbury DM. Mechanisms of tolerance to the anticonvulsant effects of acetazolamide in mice: relation to the activity and amount of carbonic anhydrase in brain. *Epilepsia* 1989; 30: 208 – 12.
22. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Neurology* 1996; 30: 514 – 8.
23. Bergstrom WH, Garzoli RF, Lombroso C. Observations on metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitors in epileptics. *Am J Dis Child* 1952; 84: 71 – 3.
24. Millichap JG, Aymat F. Treatment and prognosis of petit mal epilepsy. *Pediatr Clin North Am* 1967; 14: 905 – 20.
25. Resor SR jr., Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1990; 40: 1677 – 81.

26. Pisani F, Seri S, Pelliccia A. Landau-Kleffner syndrome and atypical benign partial epilepsy of childhood: the effectiveness of acetazolamide. *Neuropediatrics* 1999; 30: 164.
27. Browne TR. Drug therapy reviews: drug therapy of status epilepticus. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 915 – 22.
28. Lichter PR, Musch DC, Medzihradsky F, Standardi CL. Intraocular pressure effects of carbon anhydrase inhibitors in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 11 – 7.
29. Metcalfe TW, Etchells DE. Prevention of the immediate intraocular pressure rise following argon laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 612 – 6.
30. Vautier R. Acetazolamide and acute mountain sickness. *N Z Med J* 1988; 101: 552.
31. Wandstrat TL, Phillips J. Pseudotumor cerebri responsive to acetazolamide. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 318.
32. Aimard G, Vighetto A, Gabet JY, Bret P, Henry E. Acetazolamide: an alternative to shunting in normal pressure hydrocephalus? Preliminary results. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146: 437 – 9.
33. Pouplard F, Pineau P. Use of acetazolamide in external hydrocephalus in infants. *Ann Pediatr (Paris)* 1990; 37: 310 – 2.
34. Stephani U, Harms K, Herting E, Speer CP. Conservative treatment of non-resorptive hydrocephalus in premature infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137: 218 – 24.
35. Tengan CH, De Oliveira AS, Gabbai AA. Periodic paralysis. Clinical analysis in 20 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 501 – 9.
36. Onofrij M, Thomas A. Acetazolamide-responsive periodic ataxia induced by amiodarone. *Mov Disord* 1999; 14: 379 – 81.
37. Lubbers WJ, Brunt ER, Scheffer H, Litt M, Stulp R, Browne DL et al. Hereditary myokymia and paroxysmal ataxia linked to chromosome 12 is responsive to acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 400 – 5.
38. Cowen MA, Green M, Bertollo DN, Abbott K. A treatment for tardive dyskinesia and some other extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 190 – 3.
39. Sakamoto T, Nakazawa Y, Hashizune Y, Tsutsumi Y, Mizuma H, Hirano T et al. Effects of acetazolamide on the sleep apnoea syndrome and its therapeutic mechanism. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49: 59 – 64.
40. Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abrahamson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology* 1994; 44: 2060 – 4.

41. Hayes SG. Acetazolamide in bipolar affective disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 91 – 8.
42. Inoue H, Hazama H, Hamazoe K, Ichikawa M, Omura F, Fukuma E et al. Antipsychotic and prophylactic effects of acetazolamide (Diamox) on atypical psychosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1984; 38: 425 – 36.
43. Lancman ME, Asconape JJ, Walker F. Acetazolamide appears effective in the management of valproate-induced tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 369.
44. Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, Koller W. The effect of acetazolamide on essential tremor: an open-label trial. *Neurology* 1992; 42: 1394 – 5.
45. Noseworthy JH. Clinical trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 209 – 15.
46. Voiculescu V, Pruskauer-Apostol B, Alecu C. Treatment with acetazolamide of brain-stem and spinal paroxysmal disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 191 – 3.
47. Weller M, Dichgans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. *Neurology* 1998; 50: 1505.
48. Norris CH. Drugs affecting the inner ear. A review of their clinical efficacy, mechanisms of action, toxicity, and place in the therapy. *Drugs* 1988; 36: 754 – 72.
49. Popa G, Amaireh M, Dinu M, Jipescu I, Alaicescu M, Stanescu A et al. Acetazolamide therapy evaluation in haemorrhagic stroke. *Rom J Neurol Psychiatry* 1995; 33: 145 – 55.
50. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, Dahl A, Nyberg-Hansen R, Russell D et al. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 139 – 45.
51. Erdei A, Gyori I, Gedeon A, Szabo I. Successful treatment of intractable gastric ulcers with acetazolamide. *Acta Med Hung* 1990; 47: 171 – 8.
52. Herz SE. Don't test, do sell: legal implications of inclusion and exclusion and exclusion of women in clinical drug trials. *Epilepsia* 1997; 38: S42 – 9.
53. Julien RM, Fowler GW, Danielson MG. The effects of antiepileptic drugs on estrogen-induced electrographic spike-wave discharge. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193: 647 – 56.
54. Karnik R, Valentin A, Winkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany Z. Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity. *Stroke* 1996; 27: 56 – 8.
55. Sidhu RS, Del Bigio MR, Tuor UI, Seshia SS. Low-dose vigabatrin (gamma-vinyl GABA)-induced damage in the immature rat brain. *Exp Neurol* 1997; 144: 400 – 5.

56. Kuruvilla T, Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997; 38: 500- 2.
57. Argumosa A, Herranz JL, Arteaga R, Barrasa J, Calles L, Armijo J. Vigabatrin and alterations of the visual field. *Rev Neurol* 1999; 28: 741 – 5.
58. Friedman GH, Habel LA. Barbiturates and lung cancer: a re-evaluation. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 375 – 9.
-

Publisert: 10. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. juli 2026.