
Antibiotikadosering – teori og praksis

KLINISK OVERSIKT

HILDE FJELD

hilde.fjeld@ous-hf.no

Avdeling for smittevern

Avdeling for farmakologi (RELIS Sør-Øst)

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med idé, utforming/design, tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av manus og godkjenning av innsendte manusversjon.

Hilde Fjeld er farmasøyt.

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

KARI KJELDSTADLI

Avdeling for farmakologi

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med utforming/design, tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av manus og godkjenning av innsendte manusversjon.

Kari Kjeldstadli er spesialist i klinisk farmakologi og overlege.

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

MARTIN STEINBAKK

Senter for laboratoriemedisin

Seksjoner for mikrobiologi

Sykehuset Østfold

Han har bidratt med tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av manus og godkjenning av innsendte manusversjon.

Martin Steinbakk er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege.

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

Antibiotikaresistens er en av de alvorligste truslene mot folkehelsen. Det utvikles få nye antibiotika, og resistensproblemene øker. Rasjonell bruk av eksisterende antibiotika blir derfor stadig viktigere. Antibiotikabruk som er basert på kunnskap om preparatenes farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper, vil oftest gi bedre behandlingseffekt og kan også bidra til å redusere resistens og gi mindre bivirkninger.

Optimal dosering av antibiotika er viktig for å oppnå best mulig effekt og minske risikoen for bivirkninger. Valg av doseregime kan også påvirke resistensutvikling hos bakterier (1). For å ta gode og informerte valg ved antibiotikabehandling er det nyttig å ha innsikt i noen grunnleggende prinsipper og begreper knyttet til farmakokinetikk og farmakodynamikk. I denne artikkelen vil vi gå inn på hvordan ulike grupper av antibiotika har ulike dose-respons-

profiler for antimikrobiell aktivitet og vise hvordan fagfeltene farmakologi og mikrobiologi kombineres for å gi kliniske anbefalinger. Vi vil også trekke frem noen utvalgte strategier for praktisk optimalisering av antibiotikabehandling. Kunnskapsgrunnlaget er utvalgte artikler og publikasjoner, kombinert med forfatterens fagkompetanse.

Farmakologi og mikrobiologi

Farmakologi kan deles inn i to komponenter: farmakokinetikk og farmakodynamikk. Farmakokinetikk handler om hvordan et legemiddel blir absorbert, distribuert og eliminert i kroppen og dermed hvordan konsentrasjonen i kroppen endres over tid. Farmakokinetiske forhold varierer fra person til person, gjennom ulike livsfaser og ofte gjennom et sykdomsforløp hos den enkelte pasient.

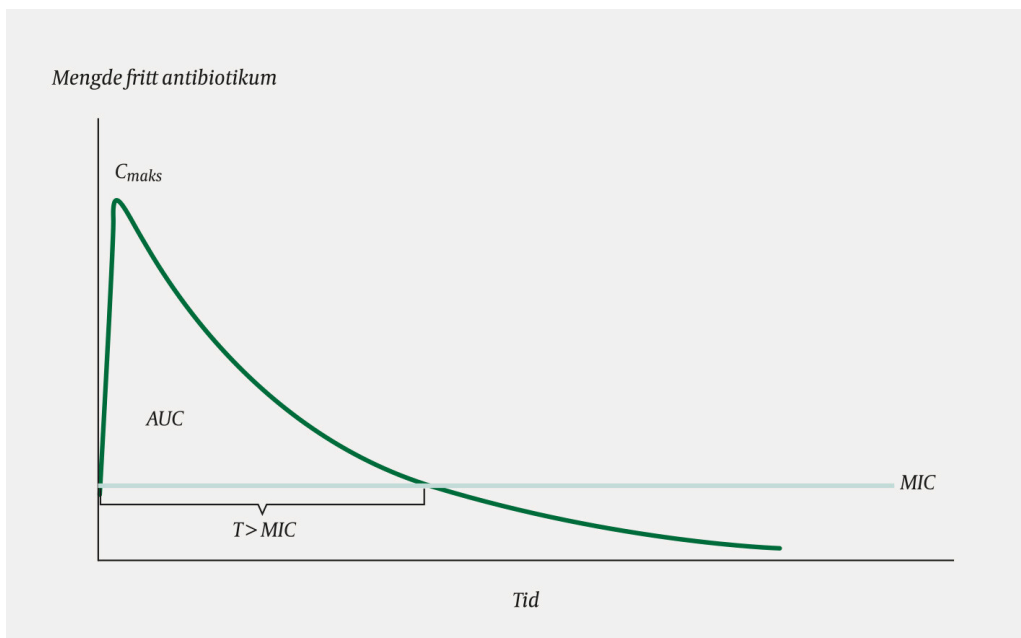
Farmakodynamikk handler om legemiddelets virkningsmekanisme. Antimikrobielle midler skiller seg fra andre legemidler ved at de skal utøve sin farmakodynamiske effekt på *mikrober* og i minst mulig grad på personen som inntar det. Farmakodynamiske effekter kan optimaliseres ved å tilpasse dosering og doseringsform til legemiddelets farmakokinetiske egenskaper.

Mangel på objektive og enkelt tilgjengelige kliniske endepunkter for et doseregime har ført til bruk av surrogatendepunktet farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) indeks som veiledning for optimalisert antibiotikadosering (1). I indeksen inngår forholdet mellom eksponering in vivo (farmakokinetisk profil), virkningsgrad mot en mikroorganisme in vitro (vanligvis uttrykt som minste hemmende konsentrasjon (MIC)) og legemiddeleffekt (eksponering–respons) (1, 2).

Hvorvidt effekten av et antibiotikum blir bedre ved høyere konsentrasjon eller ved økt eksponeringstid, er avgjørende for den antimikrobielle aktiviteten (3). Observasjoner av i hvilken grad et antimikrobielt middel er avhengig av høy toppkonsentrasjon, høy totaleksponering gjennom doseintervallet eller et tilstrekkelig langt tidsintervall over en viss konsentrasjon (alt i relasjon til minste hemmende konsentrasjon) for å gi best effekt, har vist tre hovedmønstre (PK/PD-indeks) som er avgjørende i forholdet mellom eksponering og respons (1, 3, 4):

- $fC_{\text{maks}}/\text{MIC}$: forholdet mellom toppkonsentrasjonen og minste hemmende konsentrasjon
- $f\text{AUC}/\text{MIC}$: forholdet mellom arealet under konsentrasjonskurven og minste hemmende konsentrasjon
- $fT > \text{MIC}$: andelen av behandlingstiden der fri konsentrasjon er over minste hemmende konsentrasjon

Figur 1 illustrerer disse tre farmakokinetiske/farmakodynamiske indeksene. Hvis ikke annet er angitt, skal variablene være beregnet ut fra et 24 timers intervall ved stabil tilstand (steady state). Prefikset f indikerer at ratioen skal beregnes ut fra fri konsentrasjon av legemiddelet. Det er den frie, ikke-proteinbundne andelen av et legemiddel som er farmakologisk aktiv. Generelt bør alle farmakokinetiske/farmakodynamiske indekser være angitt med fri konsentrasjon av et legemiddel, eventuelt må grad av proteinbinding oppgis slik at fri konsentrasjon kan beregnes (5). Merk at proteinbindingsgrad angitt i referanseverk ofte ikke vil gjelde for pasienter med uttalt hypoalbuminemi, som for eksempel hos en stor andel av intensivpatientene (6).



Figur 1 Farmakokinetiske og farmakodynamiske variabler som inngår i farmakokinetiske/farmakodynamiske indekser: $fAUC$ = areal under konsentrasjonstidskurven, fC_{maks} = maksimal (topp-)konsentrasjon, MIC = minste hemmende konsentrasjon (målt i mg/l) av et antibiotikum mot en gitt mikrobe, $fT > MIC$ = tiden fri legemiddelkonsentrasjon er over minste hemmende konsentrasjon gjennom doseringsintervallet. Merk at for alle konsentrasjoner er det mengde fritt antibiotikum som er angitt.

Postantibiotiske effekter

Enkelte antibiotika har effekt på mikrober også etter endt eksponering. Hvorvidt legemiddelet har slike postantibiotiske effekter, og eventuell varighet av disse, er også viktig for valg av doseringsregime (1, 4, 5).

Farmakodynamiske mål

De farmakokinetiske/farmakodynamiske indeksene brukes til å avlede mål for dosering ved antibiotikabehandling. Denne tallverdien utgjør det farmakodynamiske målet (pharmacodynamic target, PDT) som angir hvilket forhold mellom henholdsvis fC_{maks} , $fAUC$, fT og MIC som er nødvendig for optimal effekt av behandlingen. Moderne doseringsanbefalinger for ulike antibiotika ved forskjellige infeksjoner er utarbeidet for å øke sannsynligheten for å nå de farmakodynamiske målene som er satt (2). Benzylpenicillin har eksempelvis et klinisk farmakodynamisk mål på 40 % $fT > MIC$ for mikroben *S. pneumoniae* (7), som betyr at konsentrasjonen av benzylpenicillin må være over minste hemmende konsentrasjon minst 40 % av doseringsintervallet eller døgnet for å ha effekt.

Immunkompromitterte pasienter

Infeksjoner hos pasienter med nedsatt immunforsvar er utfordrende. I tillegg til at disse pasientene mangler drahjelp fra immunsystemet for å eliminere patogene bakterier under pågående antibiotikabehandling, får de oftere infeksjoner med uvanlige bakterier med iboende resistens. Høyere farmakodynamiske mål er derfor ofte nødvendig for effekt hos denne gruppen. For eksempel er det farmakodynamiske målet for betalaktamantibiotika vanligvis $fT > MIC$ på 40–70 %, mens immunsupprimerte kreftpasienter kan ha behov for en høyere dekning, opp mot 80–100 % (8). Ved fastsetting av farmakodynamisk mål for immunkompetente pasienter benytter man ofte den minste hemmende konsentrasjon som gir veksthemming (bakteriostase). For immunkompromitterte pasienter brukes den antibiotikakonsentrasjonen som gir bakteriedrap (målt som 2-log-reduksjon av bakteriemengde).

Begrensede data

For mange eldre antibiotika er optimal dosering mer usikker, fordi det mangler farmakokinetiske og farmakodynamiske data. Kolistin, nitrofurantoin og doksosykin er eksempler på midler hvor informasjonen som danner grunnlag for farmakodynamiske mål, er svært begrenset (9). Det finnes også lite farmakodynamiske data ved bruk av flere midler samtidig (10).

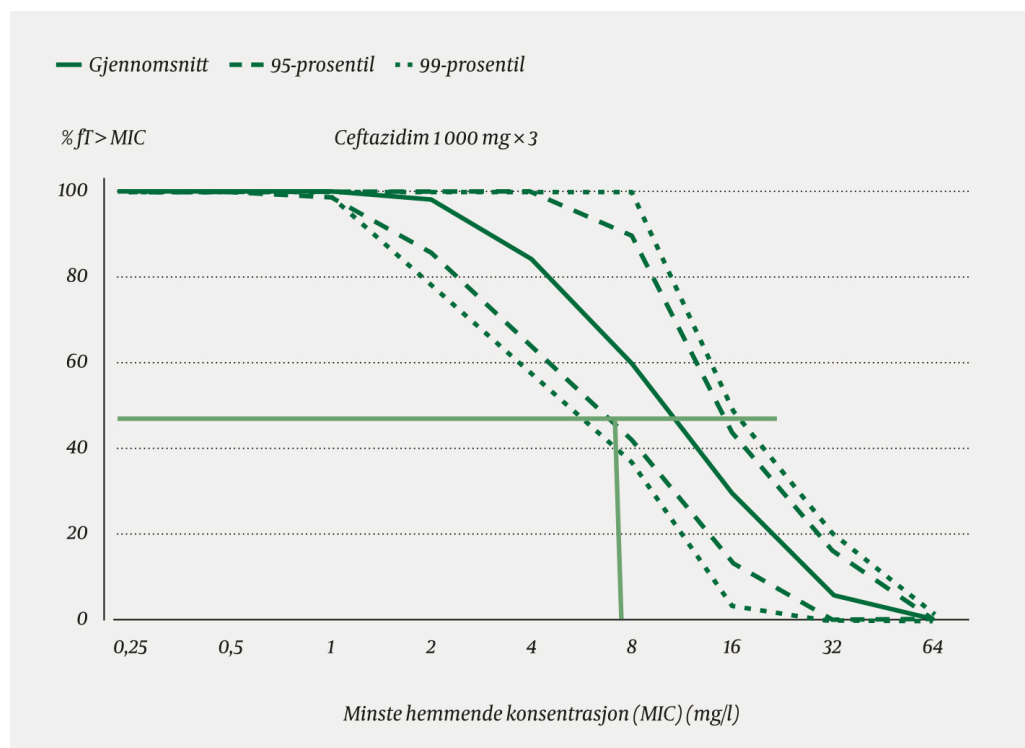
Følsomhetstesting av mikrober

Kliniske brytningspunkter benyttes i mikrobiologiske laboratorier for å kategorisere mikroorganismer som henholdsvis følsomme ved standard dosering (S), følsomme ved økt eksponering (I) eller resistente (R) (11). Disse kategoriene brukes for å gi råd til klinikere om mikrober er følsomme for relevante antibiotika og forventning om klinisk effekt ved behandling. Dersom bakteriene er følsomme for økt eksponering, vil man kunne forvente klinisk respons ved å øke dosen av antibiotikumet til pasienten. Klinisk respons vil også kunne forventes hvis et antibiotikum konsentreres i infeksjonsfokus, eksempelvis urinveier.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) fastsetter kliniske brytningspunkt for ulike bakterier og antibiotika (12). De publiserer begrunnelser for brytningspunktene sammen med informasjon om dosering av antibiotika, aktuelle farmakokinetiske/farmakodynamiske indekser og kliniske data for de fleste antibiotika (7). Disse dokumentene er nyttige å kjenne til for både klinikere og fagpersoner som skal delta i utvikling av nasjonale retningslinjer.

Proessen med å utvikle moderne doseringsanbefalinger basert på kliniske brytningspunkter er vanskelig tilgjengelig for de fleste som forskriver antibiotika, men er viktig å forstå for å optimalisere bruken.

For å bestemme kliniske brytningspunkter brukes vanligvis statistiske simuleringmodeller som beregner sannsynlighet for å nå det ønskede farmakodynamiske målet (probability of target attainment, PTA) ved ulike doseregimer. Figur 2 viser et eksempel på en slik beregning ved ulike MIC-verdier og en gitt dose.



Figur 2 $fT > MIC$ for ceftazidim vist som en funksjon av minste hemmende konsentrasjon (MIC) for 1 g dosert tre ganger i døgnet. Linjen i midten representerer verdiene for populasjonsgjennomsnittet som har fremkommet ved Monte Carlo-simuleringer, mens linjene på begge sider representerer estimat for konfidensintervall. MIC-verdier som antas dekket av doseregimet for henholdsvis 95 % eller 99 % av populasjonen, kan avleses direkte fra figuren ved å trekke en horisontal linje fra det farmakodynamiske målet på y-aksen bort til linjen som markerer laveste grense for de to konfidensintervallene. Et

farmakodynamisk mål på 45 % $fT > MIC$ vil, som vist ved de rette linjene i figuren, dekke 95 % av populasjonen ved et brytningspunkt på 8 mg/l. Gjengitt med tillatelse fra Mouton og medarbeidere (2, figur 5).

Videre vurderes annen relevant informasjon, som resultater fra kliniske studier, legemiddelbruk i spesielle situasjoner, tiltenkt indikasjon og klinisk erfaring (2).

Praktisk antibiotikadosering

Hvilken farmakokinetisk/farmakodynamisk indeks et antibiotikum korrelerer best med, er avgjørende for hvordan middelet bør doseres. Vi vil derfor beskrive dette nærmere for noen utvalgte midler. Tabell 1 gir eksempler på farmakokinetiske/farmakodynamiske indekser samt farmakodynamiske mål for utvalgte antibiotika.

Tabell 1

Oversikt over farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) indeks, farmakodynamisk mål (PDT) for bakteriostatisk- og baktericid effekt (basert på prekliniske data) og farmakodynamisk mål for tilgjengelige kliniske data for utvalgte antibiotika. Datakilde er *EUCAST Rationale documents* (7). MIC = minste hemmende konsentrasjon

Virkestoff	PK/PD-indeks ¹	Farmakodynamisk mål ved bakteriostase	Farmakodynamisk mål ved baktericid effekt ¹	Farmakodynamisk mål basert på kliniske data	Kommentarer fra <i>EUCAST Rationale documents</i>
Benzylpenicillin	% $fT > MIC$	15–35 ²	35–45 (<i>S. pneumoniae</i>)	40 (<i>S. pneumoniae</i>)	
Piperacillin-tazobaktam	% $fT > MIC$	15–35 ²	35–45 (<i>S. pneumoniae</i>)	-	
Cefotaksim	% $fT > MIC$	20–40 ²	-	-	
Meropenem/karbapenemer	% $fT > MIC$	10–40 ²	15–55 ²	54 (<i>Enterobacterales</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	
Ciprofloxacin	$fAUC/MIC$	25–40 ²	60–100 ²	30–100 ²	
Gentamicin	$fAUC/MIC$ fC_{maks}/MIC	³ $\geq 8-10^4$	³ $\geq 8-10^4$		Dokumentet er under revidering ³
Vankomycin	$fAUC/MIC$	-	130–270 (<i>S. aureus</i>)	-	

¹Forskjeller i farmakodynamisk mål ved bakteriostase og baktericidi er knyttet til in vitro-bakteriedrap (veksthemming vs. 2-log-bakteriedrap). Generelt kreves det høyere farmakodynamisk mål for baktericid effekt. Det er ofte aktuelt å benytte farmakodynamisk mål for baktericid effekt ved dosering til immunkompromitterte pasienter.

²Variasjonsbredde, avhenger av mikrobe. Grampositive mikrober krever ofte lavere farmakodynamisk mål enn gramnegative mikrober. Se *EUCAST Rationale documents* (7) for mer informasjon.

³Tidligere farmakokinetisk/farmakodynamisk indeks fra *EUCAST* var fC_{maks}/MIC . Det er vanskelig å sette et farmakodynamisk mål for aminoglykosider, og $fAUC/MIC$ er kanskje en mer dekkende indeks enn fC_{maks}/MIC .

⁴Verdiene er hentet fra eldre publikasjoner (15–17), som har vært førende for klinisk praksis.

fC_{maks}/MIC og $fAUC/MIC$

Midler med konsentrasjonsavhengig bakteriedrap og postantibiotiske effekter vil vanligvis gi best effekt med dosering tilpasset den farmakokinetiske/farmakodynamiske indeksen $fC_{\text{maks}}/\text{MIC}$ eller $f\text{AUC}/\text{MIC}$ (5, 13). Både aminoglykosider og fluorokinoloner har slike egenskaper. For optimal effekt og redusert toksisitet doseres aminoglykosider vanligvis en gang i døgnet (14). $f\text{AUC}/\text{MIC}$ har vist best korrelasjon med effekt, men høye toppkonsentrasjoner ($fC_{\text{maks}}/\text{MIC}$) er også viktig (2), (15–17). Fluorokinoloner har konsentrasjonsavhengige og postantibiotiske effekter, og $f\text{AUC}/\text{MIC}$ korrelerer dermed best med antimikrobiell aktivitet for denne gruppen (13). Midler med konsentrasjonsavhengig bakteriedrap og postantibiotiske effekter doseres typisk 1–2 ganger i døgnet.

Dosering av midler med tidsavhengig virkningsprofil og post-antibiotiske effekter bør tilpasses $f\text{AUC}/\text{MIC}$ -indeksen. Dette gjelder mange typer antibiotika, som tetrasykliner, makrolider, klindamycin, linezolid, kloramfenikol, trimetoprim, sulfonamider og vankomycin (13). Midlene i denne gruppen doseres typisk 1–3 ganger i døgnet, avhengig av halveringstid. Ved behandling med vankomycin er det viktig å dosere tilstrekkelig høyt gjennom døgnet, slik at eksponeringen gir ønsket effekt. $f\text{AUC}$ -målinger er krevende, så de fleste steder kontrolleres eksponering ved å måle bunnkonsentrasjoner.

$fT > \text{MIC}$

Tidsavhengig bakteriedrap og liten eller ingen postantibiotisk effekt er karakteristisk for alle betalaktamantibiotika. Midler med disse egenskapene krever at konsentrasjonen ligger tilstrekkelig høyt over minste hemmende konsentrasjon i en gitt del av behandlingsintervallet, men gir liten ytterligere antimikrobiell effekt av å høyne toppkonsentrasjonen (13). Midler med kort halveringstid og dosering veiledet av $fT > \text{MIC}$ -indeksen krever hyppig administrasjon. Fenoksymetylpenicillin og benzylpenicillin med kort halveringstid (30–60 minutter) må eksempelvis doseres minst fire ganger i døgnet for optimal effekt.

Kontinuerlig eller forlenget infusjon av tidsavhengige antibiotika som betalaktamer er en strategi som kan være aktuell for kritisk syke og ved infeksjoner med spesielt resistente mikrober. Betalaktamer utviser vanligvis maksimal bakteriedrepende evne ved konsentrasjon fire ganger over minste hemmende konsentrasjon, og effekten øker med tiden konsentrasjonen ligger over dette nivået gjennom doseintervallet. Det bør derfor vurderes hvilken dose som gir et slikt konsentrasjonsforløp (18). Infusjonstiden må tilpasses stabiliteten av betalaktamet i løsning over tid (18, 19), en problemstilling som blir mer aktuell dess lengre infusjonstid som er ønsket i forhold til angitt infusjonstid i preparatomtale.

Ved valg av doseregime må behandlende lege vurdere spesielle forhold ved den aktuelle pasienten, som immunstatus (kan kreve et høyere farmakodynamisk mål og gi behov for et intensivt doseregime) og farmakokinetisk variasjon (endringer i proteinbinding, distribusjonsvolum og nyrefunksjon kan gi behov for justering av dosestørrelser og doseintervall) (13).

I de fleste tilfeller vil anbefalt dosering gi riktig konsentrasjon til riktig tid, men i noen tilfeller kan det være nødvendig å gjøre konsentrasjonsmålinger for å tilpasse doseringen til den enkelte pasient. Hos kritisk syke pasienter kan farmakokinetiske forandringer gjøre forholdet mellom dose og konsentrasjon mer uforutsigbart. Ved behandling av intensivpasienter må man blant annet ta hensyn til endringer i distribusjonsvolum, serum-albuminkonsentrasjon og renal og hepatisk funksjon samt mikrovaskulær svikt (6).

Terapeutisk legemiddelmonitorering (therapeutic drug monitoring, TDM) er et verktøy for å persontilpasse legemiddelbehandlingen (14, 20). Tradisjonelt har terapeutisk legemiddelmonitorering av antibiotika blitt brukt for å redusere risiko for toksisitet, men nå brukes det i økende grad også for å redusere risiko for terapivikt (14). En nyere norsk publikasjon viste at nivåer av vankomycin ofte er subterapeutiske hos kritisk syke (21).

Effektiv konsentrasjon av antibiotika er konsentrasjonen på infeksjonsstedet.

Serumkonsentrasjon er et surrogatmål. Noen antibiotika, som for eksempel nitrofurantoin, konsentreres i urinveiene, men gir liten vevskonsentrasjon og er derfor bare egnet til behandling av cystitt.

Dagens resistenssituasjon krever at antibiotikabruken optimaliseres. God kunnskap om doseregimer og doseringsprinsipper er viktig for å redusere risiko for terapivikt, bivirkninger og unødvendig resistensutvikling.

LITTERATUR

1. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 107–17. [PubMed][CrossRef]
2. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E37–45. [PubMed][CrossRef]
3. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–10, quiz 11 - 2. [PubMed][CrossRef]
4. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 79–86. [PubMed][CrossRef]
5. Mouton JW, Dudley MN, Cars O et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 601–7. [PubMed][CrossRef]
6. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 498–509. [PubMed][CrossRef]
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Rationale Documents from EUCAST. <http://www.eucast.org/documents/rd/> Lest 10.4.2020.
8. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1785–92. [PubMed][CrossRef]
9. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 881–5. [PubMed][CrossRef]
10. Couet W. Pharmacokinetics/pharmacodynamics characterization of combined antimicrobial agents: a real challenge and an urgent need. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 687–8. [PubMed][CrossRef]
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Guidance documents. Guidance on the 2019 modifications of susceptibility categories S, I and R categories. <http://www.eucast.org> Lest 2.9.2019.
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints. Breakpoint tables for bacteria. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ Lest 10.4.2020.
13. Vinks A, Derendorf H, Mouton JW. Fundamentals of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics. New York, NY: Springer, 2014.
14. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams and other antibiotics in the intensive care unit: Which agents, which patients and which infections? *Drugs* 2018; 78: 439–51. [PubMed][CrossRef]
15. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL et al. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623–9. [PubMed][CrossRef]
16. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93–9. [PubMed][CrossRef]

17. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011; 71: 2277–94. [PubMed][CrossRef]
18. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 598–606. [PubMed][CrossRef]
19. Fjeld H, Stylianou E. Hypersensitivity reactions with prolonged infusions of β -lactams? *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 121–2. [PubMed][CrossRef]
20. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J et al. Individualising therapy to minimize bacterial multidrug resistance. *Drugs* 2018; 78: 621–41. [PubMed][CrossRef]
21. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 627–35. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 28. september 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0450

Mottatt 27.1.2019, første revisjon innsendt 15.4.2020, godkjent 21.6.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juli 2026.