
Behandling som begrenser multipel sklerose

KRONIKK

TRYGVE HOLMØY

trygve.holmoy@medisin.uio.no

Trygve Holmøy er seksjonsoverlege for neuroimmunologi ved Akershus universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo. Han er leder av referansegruppen for Nasjonalt kompetansesenter og har bidratt som fagekspert til Folkehelseinstituttets metodevurderinger for behandling av multipel sklerose. Han sitter også i styringsgruppen for ENSEMBLE-studien.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Merck, Biogen, Genzyme, Sanofi, Novartis og Roche, samt deltatt i behandlingsstudier organisert av Biogen, Merck og Roche. Han er med i MS-forbundets fagråd og Sykehusinnkjøps LIS-MS-spesialistgruppe. Han deltok i arbeidsgruppen som utarbeidet Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk og behandling av multipel sklerose.

GRO OWREN NYGAARD

Gro Owren Nygaard er overlege ved neurologisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus og prosjektleder for den kliniske studien NOR-MS.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er medlem av Oslo MS-forskningsgruppen og Sykehusinnkjøps LIS-MS-spesialistgruppe.

KJELL-MORTEN MYHR

Kjell-Morten Myhr er professor ved Universitetet i Bergen og overlege ved Neurologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Han er også senterleder for Neuro-SysMed, forskningssenter for klinisk behandling av alvorlige sykdommer i sentralnervesystemet, inkludert multipel sklerose.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Biogen, Genzyme, Merck, Novartis og Roche og har deltatt i behandlingsstudier organisert av Biogen, Merck, Novartis og Roche. Myhr er med i MS-forbundets fagråd og Sykehusinnkjøps LIS-MS-spesialistgruppe. Myhr er også leder i arbeidsgruppen som utarbeidet Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk og behandling av multipel sklerose.

LARS BØ

Lars Bø er leder for Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose, overlege ved Neurologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Bergen. Han er også prosjektleder for de kliniske studiene RAM-MS og SMART-MS.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for sakkyndighetsuttalelse fra legemiddelfirmaet Synthon/advokatfirmaet Kvale og forelesningshonorar fra Roche. Han har deltatt i kliniske studier organisert av Genzyme, er med i MS-forbundets fagråd og Sykehusinnkjøps LIS-MS-spesialistgruppe. Han deltok i arbeidsgruppen som utarbeidet Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk og behandling av multipel sklerose.

Potent behandling fra diagnosetidspunktet bedrer prognosen betydelig ved multipel sklerose. Nasjonal faglig retningslinje anbefaler likevel mindre effektiv behandling for mange pasienter, og må oppdateres i takt med fagutviklingen. Vi drøfter her hvordan multipel sklerose bør behandles.

Ved multipel sklerose (MS) angriper immunsystemet sentralnervesystemet ved at lymfocytter initierer betennelse lokalt. Klinisk gir dette helt eller delvis forbigående nevrologiske utfall, såkalt attakkpreget (relapsing-remitting) multipel sklerose (RRMS). Ubehandlet avløses attackene av gradvis økende funksjonssvikt, såkalt sekundær progressiv sykdom. Nevrodegenerasjonen drives da ikke lenger av lymfocytangrep.

Sykdomsbegrensende MS-behandling hindrer lymfocytangrep. Effekten er betydelig tidlig i sykdomsforløpet, og avtar ved utvikling av progressiv sykdom (1). Tidlig og potent behandling av attakkpreget multipel sklerose hindrer utvikling av progressivt funksjonstap hos flertallet av pasientene (2). Motsatt medfører en mer defensiv eskaleringsstrategi, med gradvis opptrapping av behandlingsintensiteten, at flertallet utvikler progressiv funksjonssvikt (3). Dette behandlingsprinsippet var tidligere dominerende (4), og støttes delvis i Nasjonal faglig retningslinje, som flere av forfatterne var med å utarbeide i 2017 (5).

Behandlingseffekter

Effekt på attakkeppighet for aktuelle medikamenter er vist i Tabell 1 (6–9). Fordi komparator og sykdomsaktivitet før studiestart varierer, fremgår ikke hvilket preparat som er mest effektivt. Nettverksanalyser, slik som i Folkehelseinstituttets metodevurdering fra 2019, kan belyse dette (10), men bygger vanligvis på kortvarige studier av selekterte pasienter. Forløpsstudier basert på registre med lang oppfølgingstid gir klinisk relevant kunnskap om langsiktig behandlingseffekt og risiko (11).

Tabell 1

Nøkkelopplysninger om sykdomsbegrensende medikamenter mot attakkpreget multipel sklerose (RRMS)

	Reduksjon av attakker i fase III-studier (6)	Administrasjon (6)	Relevant komorbiditet	Egnet ved barneønske (7, 8)	Betydningsfull reduksjon av vaskineresponser (9)	Godkjent indikasjon	Godkjent av beslutningsforum
Alemtuzumab ¹	50–54 % vs. interferon beta	Intravenøst årlig i to år	Immunsvikt Karsykdom Autoimmunitet	Delvis	Sannsynlig forbigående	Svært aktiv RRMS	Ja
Okrelizumab	46–47 % vs. interferon beta	Intravenøst halvårlig	Immunsvikt Latent hepatitt	Ja	Ja	RRMS og PPMS	Nei
Ofatumumab	50–60 % vs. teriflunomid	Subkutant månedlig	Immunsvikt Latent hepatitt	Nei	Sannsynlig ja	RRMS	I prosess
Rituximab	Ikke gjennomført	Intravenøst halvårlig	Immunsvikt Latent hepatitt	ja	Ja	Ikke søkt	Ja, registreres i MS- registeret
Natalizumab	68 % vs. placebo	Intravenøst månedlig	JCV-bærer	Delvis	Nei	Svært aktiv RRMS	Ikke til nye pasienter
Kladribin	55 % vs. placebo	Peroralt årlig i to år	Immunsvikt	ja	Ukjent	Høyaktiv RRMS	Ja
Fingolimod	48 % og 52 % vs. placebo 52 % vs. interferon beta	Peroralt daglig	Immunsvikt Hypertensjon AV-blokk Diabetes	Nei	Ja	Svært aktiv RRMS, også barn	Ikke til nye pasienter
Ozanimod	39 % og 49 % vs. interferon beta	Peroralt daglig	Immunsvikt Hypertensjon AV-blokk	Nei	Sannsynlig ja	Aktiv RRMS	Ja
Dimetylfumarat	44–53 % vs. placebo	Peroralt daglig	Immunsvikt Effekt på psoriasis	Nei	Nei	RRMS	Ja
Teriflunomid	32 % vs. placebo 18 % vs. interferon beta	Peroralt daglig	Immunsvikt Hypertensjon Leversykdom	Nei	Nei	RRMS	Ja

	Reduksjon av attakker i fase III-studier (6)	Administrasjon (6)	Relevant komorbiditet	Egnet ved barneønske (7, 8)	Betydningsfull reduksjon av vaksineresponser (9)	Godkjent indikasjon	Godkjent av beslutningsforum
Interferon beta	19–32 % vs. placebo	Selvinjeksjon hver 2. til 14. dag	Depresjon	Ja	Nei	RRMS, CIS, SPMS	Ja
Glatirameracetat	29–34 % vs. placebo	Selvinjeksjon fra daglig til tre ganger i uken	Nei	Ja	Nei	RRMS	Ja

¹På grunn av bivirkningsprofilen sidestiller ikke Sykehusinnkjøps spesialistgruppe alemtuzumab med annen MS-behandling.

Både nettverksanalyser og forløpsstudier tilsier at natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab og ofatumumab er blant de mest effektive medikamentene. Fase II-studier med hyppige MR-undersøkelser viser også at effekten inntreer raskt (11). Kladrinin, fingolimod og ozanimod er også mer effektive enn «førstelinjepreparatene» interferon beta, glatirameracetat og teriflunomid (11).

I mangel av fase III-studier er forløpsstudier og fase II-studier kunnskapsgrunnlaget for bruken av rituksimab ved multippel sklerose (12). Som okrelizumab og ofatumumab er rituksimab et monoklonalt antistoff som dreper B-lymfocytter. Rituksimab er mer immunogent, men utover sjeldne tilfeller av serumsyke er betydningen av dette usikker (13).

Langtidseffekten på invaliditetsutvikling er viktigere enn attackfrekvens, men er vanskeligere å fastslå fordi registreringsstudiene kun varer to år. Registerstudier og oppfølgingsstudier viser imidlertid at effekten på attakker samsvarer med effekten på invaliditetsutvikling (2, 3). Studier av hjerneatrofi og biomarkører for nevrone skade støtter dette (14). En samlet vurdering tilsier at natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab, rituksimab, kladrinin, fingolimod og ozanimod er potente («høyeffektive») ved attackpreget multippel sklerose.

Risikostratifisering

Potente preparater tolereres gjennomgående bedre enn mindre effektive, men kan medføre større risiko. Alemtuzumab skiller seg ut ved at nær halvparten av pasientene utvikler Graves' sykdom eller annen autoimmunitet. Videre har opportunistiske infeksjoner og akutt angiopati forårsaket dødsfall kort tid etter behandling (15). Sykehusinnkjøps spesialistgruppe sidestiller derfor ikke alemtuzumab med annen MS-behandling. Natalizumab kan forårsake progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos bærere av JC-virus. Andre potente MS-preparater, ikke minst rituksimab og okrelizumab, reduserer vaksineresponser og øker risikoen for infeksjoner (16).

«Mulighet for risikostratifisering har nå redusert risikoen ved potent behandling betydelig»

Risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati ved natalizumab kan nesten elimineres ved å ikke behandle bærere av JC-virus, og reduseres betydelig for de øvrige ved å øke intervallene mellom infusjonene (17). For de andre medikamentene kan risikoen reduseres ved å ta hensyn til komorbiditet ved medikamentvalg (Tabell 1).

Ingen av MS-preparatene ser ut til å gi nevneverdig økt risiko for covid-19-infeksjon. Rituksimab og okrelizumab er i registerstudier forbundet med økt behov for intensivbehandling og ventilasjonsstøtte, men ikke for død (18).

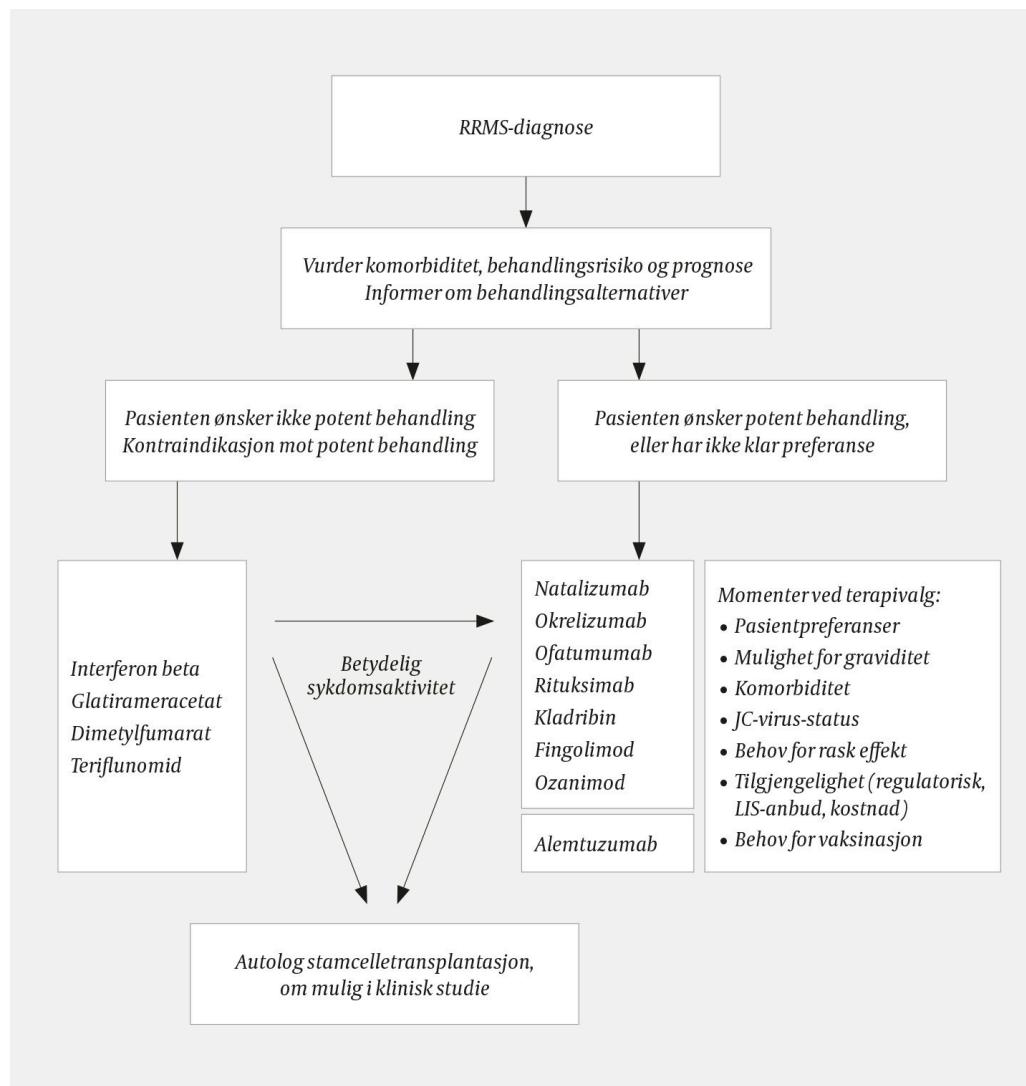
Behandlingsstrategier

Da sammenhengen mellom natalizumab og progressiv multifokal leukoencefalopati ble avdekket i 2006, kunne man ikke identifisere risikopasienter. Eskaleringsstrategien var da berettiget ut fra et føre-var-prinsipp. Mulighet for risikostratifisering har nå redusert risikoen ved potent behandling betydelig. Videre tilsier klinisk erfaring at mindre effektiv behandling ofte avbrytes på grunn av manglende effekt eller bivirkninger. Det tar

flere måneder å etablere full effekt av ny behandling. Pasientene blir eldre og gjennomgår flere inflammatoriske angrep, og har økt risiko for komplikasjoner og redusert effekt når potent behandling omsider initieres.

En alternativ strategi er å anbefale potent behandling dersom prognostiske faktorer som angrepsfrekvens, antall lesjoner på MR og affeksjon av hjernestammen og ryggmargen indikerer alvorlig forløp. Slike faktorer gjenspeiler i stor grad tidligere sykdomsaktivitet. Selv om de predikerer prognosen på gruppenivå, er det usikkert om de predikerer behandlingsnytte på individnivå. Langtidsprognosen ved diagnosetidspunktet er vanligvis så usikker at prognostiske faktorer ikke forsvaret oppstart med mindre effektiv behandling.

Både pivotalstudier, forløpsstudier og effekt på biomarkører tilsier at rask oppstart av potent behandling gir mest nytte og minst risiko over tid (2, 3, 19, 20). Vi vil derfor som hovedregel anbefale umiddelbar oppstart av potente medikamenter ved angrepspreget multipel sklerose (Figur 1). Aktuelle unntak er pasienter som på grunn av alder eller komorbiditet har særlig stor behandlingsrisiko (Tabell 1), og der mange års observasjonstid siden symptomdebut tilsier et godartet sykdomsforløp.



Figur 1 Flytskjema for behandlingsvalg ved angrepspreget multipel sklerose (RRMS). Behandlingsbeslutninger foretas sammen med pasienten etter individuelt tilpasset informasjon. Pasienter med nydiagnostisert angrepspreget multipel sklerose bør som hovedregel tilbys potent behandling med natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, rituximab, kladribin, fingolimod eller ozanimod. Viktige momenter ved valg mellom disse medikamentene fremgår i boksen til høyre. Ved betydelig sykdomsgjennombrudd i form av angrep eller MR-aktivitet bør om mulig mer effektiv terapi vurderes. Hos pasienter som allerede bruker et potent medikament gir ikke medikamentbytte nødvendigvis bedre sykdomskontroll. Overgang fra natalizumab, fingolimod og ozanimod til annen behandling kan tvert imot utløse overskytende sykdomsaktivitet (rebound). Behandlingsbytter må derfor overveies og planlegges grundig, og pågående behandling ikke seponeres før tidspunktet for oppstart av ny behandling er kjent.

Valg av potent medikament

Forskjellene i effekt, risiko og annen behandlingsrelatert belastning mellom de fleste potente medikamentene er usikre. Preparatvalg avhenger derfor oftest av andre forhold (Tabell 1).

Ved uttalt inflammatorisk aktivitet anbefaler vi preparater med raskt innsettende effekt, som natalizumab, okrelizumab eller rituksimab.

Multipel sklerose rammer ofte unge kvinner. Mange svangerskap er ikke planlagte, og behandlingsskifter øker risikoen for sykdomsaktivitet. Fertile kvinner bør derfor tilbys behandling som muliggjør svangerskap uten behandlingsavbrudd.

«Forskjellene i effekt, risiko og annen behandlingsrelatert belastning mellom de fleste potente medikamentene er usikre. Preparatvalg avhenger derfor oftest av andre forhold»

Kladribin, okrelizumab og rituksimab virker lenge etter at de er eliminert fra kroppen, og er derfor godt egnet for fertile kvinner. Alemtuzumab har samme egenskap, men risikoen for Graves' sykdom krever nøye overvåkning under svangerskap. Natalizumab kan brukes fram til siste trimester. Behandlingsavbrudd kan likevel forårsake alvorlig sykdomsgjennombrudd. Fingolimod og ozanimod er sannsynligvis teratogene, og behandlingsavbrudd kan gi kraftig sykdomsgjennombrudd. De er derfor mindre egnet for fertile kvinner.

Komorbiditet som immunsvikt, kroniske infeksjoner, leversykdom, hjertesykdom, hypertensjon og uveitt påvirker terapivalg (Tabell 1). Natalizumab gir lite immunsuppresjon og kan være velegnet hos pasienter med immunsvikt eller kroniske infeksjoner. Noen MS-medikamenter har også effekt mot andre sykdommer, som natalizumab og ozanimod mot inflammatorisk tarmsykdom og dimetylfumarat mot psoriasis.

Avslutning av behandling

Det har tradisjonelt vært vanlig å avslutte immunmodulerende behandling etter overgang til sekundær progressiv sykdom. Under potent behandling er det imidlertid vanskelig å vite om pasienter med langsom progredierende funksjonssvikt fortsatt har latent attakkpreget sykdom.

Det er betydelig risiko for alvorlige angrep ved seponering av natalizumab, fingolimod og ozanimod, og man bør derfor være svært varsom ved seponering av disse preparatene. På den annen side øker risikoen ved immunsuppresjon med alderen, og godkjent dosering bygger på studier av pasienter under 60 år. For natalizumab og rituksimab tyder observasjonsstudier på likeverdig effekt ved økte intervaller mellom doseringene (13, 21), men generelt mangler god kunnskap om når og hvordan immunmodulerende behandling bør nedtrappes, og pasientene må alltid følges klinisk og radiologisk.

Ettersom alemtuzumab og kladribin vanligvis ikke redoseres, unngår man spørsmål om behandlingsavslutning.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Høydosert cytostatika med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon reduserer i åpne studier sykdomsaktiviteten ved attakkpreget multipel sklerose svært effektivt (22). Risikoen for alvorlige komplikasjoner er lav hos ellers friske og yngre pasienter. I Norge tilbys behandlingen ved Haukeland universitetssjukehus på streng indikasjon, hovedsakelig gjennom en randomisert studie. Behandlingen kan bli aktuell for flere pasienter i fremtiden.

Progressiv multipel sklerose

Fase III-studier viser moderat effekt av okrelizumab og siponimod ved primær og sekundær progressiv sykdom, fortrinnsvis hos pasienter med angrep eller nye MR-lesjoner (23). Disse medikamentene er ikke godkjente av Beslutningsforum. Ettersom effekten sannsynligvis skyldes hemming av lymfocyttangrep, anbefaler vi behandlingsforsøk med andre potente medikamenter til yngre pasienter med rask klinisk forverring, angrep eller MR-aktivitet.

Økonomi og regulatoriske forhold

Utgiftene til MS-medikamenter var i 2019 nesten en milliard kroner (Anne Helen Ognøy, Sykehusinnkjøp, personlig meddelelse). Prisene forhandles av Sykehusinnkjøp og er unntatt offentlighet. Etter helseøkonomisk vurdering i Folkehelseinstituttets metodevurdering stanset Beslutningsforum i 2019 oppstart av fingolimod og natalizumab, selv om kostnadene ikke avvek fra medikamenter fagmiljøet bedømmer som likeverdige.

«Persontilpasset potent behandling bør være hovedregelen»

Beslutningsforum sa også nei til å innføre siponimod og okrelizumab. De har senere avslått alle søknader fra fagmiljøet om unntak for subgrupper av pasienter, men har innført rituksimab som er rundt 20 ganger rimeligere enn okrelizumab. Rituksimab var i 2019 det mest brukte preparatet mot multipel sklerose i Norge (8). Store regionale forskjeller kan gjenspeile ulik holdning til å behandle utenfor godkjent indikasjon og uten støtte i fase III-studier. Det gjennomføres nå sammenlignende studier med okrelizumab og kladribin. Den godkjente indikasjonen for andre potente MS-medikamenter er gjennomgående snevrere enn klinisk praksis (Tabell 1). Behandling utenfor godkjent indikasjon er således utbredt og økende.

Konklusjon

Rask og effektiv behandling av attackpreget multipel sklerose bedrer prognosen betydelig. Persontilpasset potent behandling bør være hovedregelen. Nasjonal faglig retningslinje må revideres fortløpende i takt med fagutviklingen.

LITTERATUR

1. Coles AJ, Cox A, Le Page E et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006; 253: 98–108. [PubMed][CrossRef]
2. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307–16. [PubMed][CrossRef]
3. Brown JW, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175–87. [PubMed][CrossRef]
4. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 (suppl 1): 18–27. [PubMed][CrossRef]
5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose> Lest 24.3.2021.
6. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med* 2020; joim.13215. [PubMed][CrossRef]
7. Holmøy T, Torkildsen Ø. Familieplanlegging, graviditet og amming ved multipel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2016; 136: 1726–9. [PubMed][CrossRef]
8. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol* 2021; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/WCO.0000000000000922. [PubMed][CrossRef]
9. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102439. [PubMed][CrossRef]
10. Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attackpreget multipel sklerose, inkludert rituximab. En metodevurdering. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019. <https://www.fhi.no/publ/2019/sykdomsbegrensende-legemidler-for-behandling-av-attackpreget-multipel-skl/> Lest 8.2.2021.
11. Comi G, Dalla Costa G, Momiola L. Newly approved agents for relapsing remitting multiple sclerosis: how real-world evidence compares with randomized clinical trials? *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 21–34. [PubMed][CrossRef]

12. Myhr KM, Torkildsen Ø, Lossius A et al. B cell depletion in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 261–71. [PubMed][CrossRef]
13. Dunn N, Juto A, Ryner M et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler* 2018; 24: 1224–33. [PubMed][CrossRef]
14. Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T et al. Factors influencing daily treatment choices in multiple sclerosis: practice guidelines, biomarkers and burden of disease. *Ther Adv Neurol Disorder* 2020; 13: 1756286420975223. [PubMed][CrossRef]
15. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes* 2019; 12: 497. [PubMed][CrossRef]
16. Luna G, Alping P, Burman J et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol* 2020; 77: 184–91. [PubMed][CrossRef]
17. Ryerson LZ, Foley J, Chang I et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019; 93: e1452–62. [PubMed][CrossRef]
18. Peeters LM, Parciak T, Walton C et al. COVID-19 in people with multiple sclerosis: A global data sharing initiative. *Mult Scler* 2020; 26: 1157–62. [PubMed][CrossRef]
19. Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 536–41. [PubMed][CrossRef]
20. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: A review. *Am J Med* 2020; 133: 1380–1390.e2. [PubMed][CrossRef]
21. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2021 doi: 10.1007/s00415-021-10399-8. [PubMed][CrossRef]
22. Kvistad SAS, Lehmann AK, Trovik LH et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* 2020; 26: 1889–97. [PubMed][CrossRef]
23. Årsrapport. 2019. Bergen: Norsk multipel sklerose register og biobank, 2020. https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/21_arsrapport_2019_norsk_ms_register.pdf Lest 8.2.2021.

Publisert: 10. mai 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0155

Mottatt 25.2.2021, godkjent 24.3.2021.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.