

Baggrundsnotat for immunmodulerende behandling af Guillain-Barré syndrom (GBS) med immunglobuliner

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30. januar 2014	Version: 1.0 Dokument nr.: 147459 Dato: Februar 2014

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledning er at tilvejebringe national konsensus om immunmodulerende behandling af patienter med Guillain-Barré syndrom (GBS) med immunglobulin indenfor sygehussektoren.

Fagudvalget for behandling med immunglobuliner har valgt at udforme 6 baggrundsnotater, fordi humant immunglobulin administreres efter forskellige principper på flere diagnosegrupper indenfor flere faglige specialer. Indholdet af baggrundsnotaterne kan være sammenfaldende, dog har fagudvalget valgt at opdele disse for at lette overblikket for hvert speciale:

- Immunmodulerende behandling af Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN)
- **Immunmodulerende behandling af Guillain-Barré syndrom (GBS)**
- Immunmodulerende behandling af Immun thrombocytopeni (ITP)
- Immunmodulerende behandling af Kawasaki sygdom
- Immunglobulinsubstitution til patienter med Primære immundefekter (PID)
- Immunglobulinsubstitution til patienter med Sekundære immundefekter

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Guillain-Barré syndrom (GBS) er en tilstand med progredierende føleforstyrrelser og kraftnedsættelser. Tilstanden udvikles akut eller subakut (over dage til uger), og da tilstanden kan omfatte respirationsmuskler kan den ubehandlet føre til respirationsinsufficiens og respiratorbehandling for ca. 25 % af patienterne (1).

GBS inddeles i flere undertyper, som er karakteriseret ved f.eks. involvering af kranienerver (Miller Fisher's syndrom), akut motorisk axonal neuropati (AMAN) eller den klassiske akutte inflammatoriske demyeliniserende polyneuropati (AIDP).

Definitivt stilles diagnosen klinisk ud fra anamnese samt objektive fund forenelig med sygdommen. Dette kan være progredierende, symmetriske føleforstyrrelser, progredierende symmetrisk kraftnedsættelse, hyporeflexi eller areflexi og ofte forhøjet protein i cerebrospinalvæsken. Progressionen af symptomerne når ofte maksimum indenfor 4 uger for herefter at bedres (2).

En forudgående infektion, hyppigt gastroenterit, og især *Campylobacter jejuni* har vist sig at være stærkt relateret til udviklingen af GBS (2).

Diagnosen er klinisk, men verificeres ved neurofysiologi. Neurofysiologien udføres ofte først efter, at medicinsk behandling er iværksat. Ved neurofysiologi diagnosticeres den endelige undertype af GBS.

2.2 Patientgrundlag

Incidensen af GBS er ca. 1,2-1,9 pr. 100.000 pr. år (2), hvilket vil sige, at der i Danmark årligt er ca. 75-125 patienter. Ifølge specialeplanen for neurologi er behandling og monitorering af GBS en regionsfunktion (højt specialiseret funktion for svære tilfælde), som varetages på de neurologiske afdelinger ofte i tæt samarbejde med anæstesiologiske og intensive afdelinger.

	GBS
Antal patienter i alt	75-125
Antal patienter i immunglobulinbehandling	60-100
Nye patienter	75-125
Nye patienter i immunglobulinbehandling	60-100
Patienter i alt som dette notat vedrører	75-125

3 Lægemidler

Der er til dato registrerede 8 lægemidler indeholdende normal human immunglobulin.

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

ATC kode	Lægemidler	Adm.vej	Styrke
J06BA01	Beriglobin	SC	160 mg/ml
J06BA01	Gammanorm	SC	165 mg/ml
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Subcuvia	SC	160 mg/ml
J06BA02	Kiovig*	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam*	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen*	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia**	SC	100 mg/ml

* Godkendt til GBS

** Kombination med recombinant humant hyaluronidase, som indgives for at fremme administrationen af immunoglobulin (faciliteret SC).

4 Metode

4.1 Litteratursøgning og – udvælgelse

Der er foretaget litteratursøgning via Pubmed med søgeordene: "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]". Begge søgninger i kombination med "Guillain-Barré syndrome [MESH]".

For at få referencer med fra 2013, som endnu ikke har fået MESH terms, blev søgningen endvidere suppleret med "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" AND 2013 og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" AND 2013.

Limits: Publikationsdato fra 1980/01/01 til 2013/12/31; Humans, RCT, Meta-analysis.

Fagudvalget har valgt primært at koncentrere sig om randomiserede, kliniske studier (RCT), der beskriver anvendelsen af immunoglobulin i forbindelse med Cochrane reviews. Desuden er der inkluderet kliniske anbefalinger fra European Federation of Neurological Societies (EFNS) og American Academy of Neurology (AAN).

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Immunmodulerende behandling

"Det kliniske spørgsmål", der ønskes besvaret:

Kan immunoglobuliner reducere mortalitet og morbiditet (i form af forbedring på disability skala 4 uger efter behandlingsstart, tid til gang uden hjælp, frekvens af respiratorbehandling og tid i respirator for GBS)

P= GBS

I= Immunoglobuliner (IV)

C= Ingen behandling/plasmaferese/immunabsorption/kortikosterid

O1= Mortalitet

O2= Morbiditet

O3= Livskvalitet (QoL)

O4= Bivirkninger – SAE'er og diskontinuation pga. bivirkninger.

5 Lægemiddelvurdering

5.1 Effekt og bivirkninger

Et Cochrane review om behandling af GBS fra 2013 gennemgår 7 RCT's om behandling af GBS med IVIG sammenlignet med ingen behandling, plasmaferese, plasmaferese efterfulgt af IVIG og endelig immunabsorption. Der er ikke foretaget sammenlignende studier med placebo behandling.

Børn

Tre studier undersøger immunglobulin givet intravenøst (IVIG) overfor adjuverende behandling hos børn. Her fandt man signifikant reduktion af tid til selvstændig gangfunktion hos de IVIG behandlede (3). I et yderligere studie, hvor man hos børn sammenlignede effekten af kortikosteroid med kortikosteroid + IVIG viste ligeledes signifikant effekt på bedring i muskelstyrke hos de IVIG behandlede, idet disse kom sig hurtigere end de steroidbehandlede (4).

Endelig fandt man signifikant effekt på disability ved behandling med IVIG behandling sammenlignet med ingen behandling hos 21 børn (5).

Voksne

Ved sammenligning af plasmaferese og IVIG fandt man i et studie med 150 patienter en signifikant bedre effekt af IVIG overfor plasmaferese i forhold til tid til selvstændig gangfunktion (27 dage for IVIG og 42 dage for plasmaferese) og på bedring på disability skala (53 % ved IVIG og 34 % ved plasmaferese) (6). Et lignende studie har ikke kunnet eftervise denne effekt, men fandt at IVIG og plasmaferese er ligeværdige (7).

Det største studie, som sammenligner IVIG med plasmaferese er udført på 383 patienter, hvor der ligeledes undersøges for additiv effekt af plasmaferese og IVIG. Her findes ikke signifikant forskel mellem IVIG og plasmaferesebehandlede på disability skala efter 4 uger (8). To andre studier med sammenligning af IVIG og plasmaferese på mindre populationer (hhv. 53 og 74 patienter) har ligeledes ikke kunnet vise signifikant forskel på de to behandlinger (9,10). Behandling med plasmaferese efterfulgt af IVIG er yderligere undersøgt hos 128 patienter, og dette studie viste ingen additiv effekt på disability skala i forhold til behandling med IVIG alene (8).

Behandling med immunabsorption er testet i to studier. I et studie testede man immunabsorption/plasmaferese over for immunabsorption + IVIG. Her fandt man en forbedring ved kombination, når denne sammenlignes med immunabsorption/plasmaferese (11). Et andet studie har ikke kunnet vise forskel på outcome, når immunabsorption sammenlignes med IVIG (10).

Endelig har to studier undersøgt dosiseffekt ved IVIG behandling. Det ene studie har undersøgt samme totaldosis 2 g/kg givet over hhv. 2 og 5 dage og ikke fundet signifikant forskel på outcome. Dog sås øget tendens til tilbagefald af symptomer hos børn behandlet i 2 dage (12). Det andet studie blev stoppet før tid, men undersøgte 0,4 g/kg/dag over 6 dage med samme dagsdosis over 3 dage. Resultatet var en trend mod større effekt ved høj dosis (13).

Et Cochrane review konkluderer, at der hos 536 patienter med GBS, hvor IVIG sammenlignes med plasmaferese på en syv-trin disability skala efter 4 uger ikke var signifikant forskel på outcome. Ved sammenligning af plasmaferese og plasmaferese efterfulgt af IVIG hos 249 patienter fandt man ikke en signifikant bedring af dobbeltbehandling. Der kunne dog heller ikke afvises en additiv effekt (14).

I alle sammenligningsstudier fandt man ikke signifikant forskel i relativ risiko for død eller respiratorbehandling.

En analyse fra 2013 har ikke kunnet påvise effekt af andre behandlinger end immunglobulin. Man har her set på behandling med interferonbeta-1a, brain-derived neurotrophic factor og cerebrospinalvæske filtration efterfulgt af plasmaferese. Der mangler fortsat studier med en tilstrækkelig kvalitet (15).

Subkutan immunglobulin (SCIG) har ikke plads i behandling af GBS, da behandlingen altid gives akut og under indlæggelse. Ingen studier eller case reports har undersøgt brugen af SCIG ved GBS.

En task force gruppe under European Federation of Neurological Societies (EFNS) har i 2008 anbefalet, at behandling med IVIG på 0,4 g pr. kg legemsvægt pr. dag i 5 dage er effektivt ved GBS. Behandlingen fandtes ligeværdig med plasmaferese, dog er IVIG ofte førstevalget, da bivirkningerne er færre end ved plasmaferese, og IVIG praktisk er nemmere at indgive, da det ikke kræver involvering af blodbank og lignende afdelinger (16).

Desuden anbefales, at IVIG gives til børn, samt at patienter, der responderer på IVIG og senere får tilbagefald, gives en ny behandling med IVIG. Hos patienter, som ikke responderer på første IVIG behandling, kan en ny behandling forsøges, men der er ikke evidens for effekt.

American Academy of Neurology (AAN) 's anbefaling fra 2013 konkluderer ligeledes, at IVIG er ligeværdigt med plasmaferese (17). EFNS og AAN anbefaler ikke behandling med plasmaferese efterfulgt af IVIG, da der ikke er dokumenteret yderligere effekt (16,17).

Bivirkninger

Bivirkningsprofilerne for IVIG er sammenlignelige i henhold til produktresuméerne. Generelt er der få bivirkninger ved brug af immunglobulin. De almindelige bivirkninger ved behandling med immunglobulin i høje doser er hovedpine, kvalme, kulderystelser og andre "influenza-lignende" symptomer. Sjældnere bivirkninger som hæmolyse og anæmi kan opstå. Der findes ikke signifikant forskel i hyppighed af bivirkninger ved IVIG versus plasmaferese, men tendensen er, at der er færre bivirkninger ved IVIG. Et studie viser, at forekomsten af multiple komplikationer er signifikant mindre ved IVIG (14).

5.2 Værdier og præferencer

På baggrund af ovenstående litteraturgennemgang konkluderer fagudvalget, at immunglobulin er evidensbaseret behandling ved GBS. Immunglobulinbehandling er effektmæssigt på linje med plasmaferese. Bivirkninger ved plasmaferese samt det mere omfattende set-up i forhold til immunglobulin gør, at fagudvalget anbefaler immunglobulin som 1. valgsbehandling.

5.3 Compliance/convenience

Der stilles ikke specielle forhold omkring compliance ved behandling, da denne er akut og altid foretages under indlæggelse.

5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering

Ved GBS gives kun intravenøs behandling under hospitalsindlæggelse.

IVIG adskiller sig i et vist omfang, da der er forskellige opbevaringsbetingelser for de markedsførte IVIG. Et enkelt lægemiddel har forskellige opbevaringsbetingelser afhængig af styrke. De forskellige opbevaringsbetingelser kan øge risikoen for forkert opbevaring og dermed påvirke patientsikkerheden.

Infusionshastighederne varierer for de markedsførte IVIG og øger risikoen for fejl og forvekslinger. Til IVIG anvendes enten dråbetæller eller infusionspumpe. Der er ikke krav til valg af infusionspumpe i forhold til de markedsførte IVIG.

Det kan være nødvendigt at individualisere dosering for hver enkelt patient afhængig af det farmakokinetiske og kliniske respons. IVIG er biologiske lægemidler, og der kan derfor være forskelle mellem batchnumre indenfor samme lægemiddel.

5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Fagudvalget konkluderer på baggrund af den gennemgåede litteratur at immunglobulin er evidensbaseret og en anbefalet behandling ved GBS. Effektmæssigt er IVIG at sammenligne med plasmaferese, men med hensyn til tilgængelighed og bivirkninger er IVIG at foretrække i forhold til plasmaferese (16).

På baggrund af resultaterne omkring effekt og bivirkninger finder Fagudvalget ikke belæg for at differentiere mellem injektionsvæskerne fra de forskellige producenter.

6 Sammenligningsgrundlag

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på lægemiddelrekommandationen vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud. Fagudvalget henstiller til, at udbuddet tager højde for de faktorer, der er af betydning for compliance.

IVIG ligestilles 1 g : 1 g.

7 Behandlingskriterier

Generelt er de anbefalede behandlingskriterier ved GBS, at IVIG opstartes, når patientens sygdom gør, at gangfunktion uden hjælpemidler ikke længere er mulig. Dette kriterium er sat i de studier, som har dokumenteret effekten af IVIG, hvorfor det er også er blevet standard i klinikken.

8 Monitorering af effekten

Effekten monitoreres ved daglig vurdering af muskelstyrke og respiration. Sidstnævnte er essentiel, da sygdommen ofte rammer respirationsmuskulaturen, hvilket kan nødvendiggøre støtte af ventilation i form af respirator eller non-invasiv ventilationsstøtte. Symptomerne kan forventes at nå maksimum 4 uger efter symptomdebut for herefter at bedres (18).

9 Skiftekræterier

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG præparaterne vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er 1. valg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

Der er kun evidens for IVIG behandling ved GBS ved en behandlingssession på 2 g/kg legemsvægt givet over 5 dage. Klinisk praksis er, at der ofte forsøges en ny behandling efter uger, både hos patienter, der har responderet på IVIG, men eventuelt også på dem, der ikke har. Der findes ikke evidens for, at en gentagelse af behandling hos patienter, der ikke havde effekt i første forsøg, skulle være gavnligt. Gentagelse af IVIG hos responder(s) anbefales af AAN (17).

Sygdomsforløbet er ofte langvarigt med rehabiliteringsforløb, men behandlingsvarighed med IVIG og/eller plasmaferese er kortvarig (5-7 dage). Der er ikke evidens for, at neurologisk status ved slutningen af rehabiliteringsforløbet påvirkes af IVIG eller plasmaferese.

11 Algoritme

IVIG 2 g/kg legemsvægt givet over 5 dage eller plasmaferese. Indikation for gentagelse af behandling såfremt der opstår tilbagefald efter initialt klinisk respons. Der er ingen evidens for plasmaferese efterfulgt af IVIG, da der ikke er fundet additiv effekt. IVIG er anbefalet som 1. valg hos børn.

Præparat	Dosering*	Varighed
IVIG	2 g/kg legemsvægt fordelt over 5 dage**	Engangsbehandling Kan gentages, såfremt der opstår tilbagefald

*) Dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser således, at der aldrig kasseres immunglobulin.

** Eller plasmaferese

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Behandlingen foregår på regionale neurologiske afdelinger eller intensive afdelinger knyttet hertil.

Fagudvalget anbefaler, at forbruget af immunglobulin til GBS monitoreres via disse afdelinger. Dette kan gøres via de elektroniske medicineringssystemer med identifikation af den enkelte patient, der har modtaget behandling. Hvis det ikke er muligt at identificere patienterne via disse, kan identifikation via diagnosekoder eller journalaudits benyttes.

Fagudvalget forestiller sig, at indførelsen af Fælles Medicinkort (FMK) vil muliggøre monitorering på individniveau idet humant immunglobulin til substitution vanligvis ordineres via hospitalsambulatorium. Dette vil kræve FMK adgang på CPR- og diagnoseniveau for "monitor".

13 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at kriterier for revurdering er, såfremt der kommer ny dokumentation, som sammenligner forskellige lægemidler, og deraf fremhæver et lægemiddel med færre bivirkninger eller som værende signifikant bedre effektmæssigt.

Desuden skal der foretages revurdering af indikation for behandling med immunglobuliner, såfremt der fremkommer ny dokumentation, som påviser signifikant bedre effekt af et behandlingsalternativ sammenlignet med immunglobulin, på de ovenfor nævnte parametre.

14 Referencer

- (1) van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol* 2008 Oct;7(10):939-950.
- (2) Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1653-1666.
- (3) Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis* 1995;27(3):241-243.
- (4) Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics* 2001;16(4):223.
- (5) Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005 Jul;116(1):8-14.
- (6) van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992 Apr 23;326(17):1123-1129.
- (7) Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996 Jan;46(1):100-103.
- (8) PSGBS Study Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997 Jan 25;349(9047):225-230.
- (9) Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001;18(1):69.
- (10) Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001;46(2):107-109.
- (11) Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000 Jun;4(3):198-200.
- (12) Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Prospective multicentre study on treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immunoglobulins. *Neuromuscul.Disord.* 2002;12:274.
- (13) Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC, French Guillain-Barre Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Aug;71(2):235-238.
- (14) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD002063.

(15) Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28;2:CD008630.

(16) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008 Sep;15(9):893-908.

(17) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012 Mar 27;78(13):1009-1015.

(18) van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barre syndrome. J Clin Immunol 2010 May;30 Suppl 1:S74-8.

	<p>Formand Flemming Winther Bach, Klinisk Professor, Overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Næstformand Torben Plesner, Professor, overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Carsten Heilmann, Overlæge, dr. Med Udpeget af Region Hovedstaden / Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Klas Raaschou-Jensen, Overlæge Udpeget af Region Sjælland</p> <p>Niels Fisker, Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Carsten Schade Larsen, Overlæge, lektor, dr. med. Udpeget af Region Midtjylland</p> <p>Henrik Ib Nielsen, Ledende overlæge, professor, dr.med. Udpeget af Region Nordjylland</p> <p>Terese Katzenstein, Overlæge, dr. med., ph.d. Udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Eva Aggerholm Sædder, Overlæge Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p>Susanne Weng Rømer, cand. Pharm. Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelsen (DSS)</p> <p>Lars Høj Markvardsen, Læge, ph.d. studerende Inviteret af formanden</p>
--	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		