

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

derfor generel brug af intravaskulær UL til diagnostik. Især patienter med May-Thurners syndrom kan have ganske diskrete radiologiske forandringer, som let kan overses [10].

Andre har også behandlet patienter med v. iliaca-okklusion og nedenforliggende dyb reflux. Disse patienter har overvejende haft venøst ulcus cruris. Resultaterne er lovende med sårheling hos mange patienter. Der er ikke oplyst om recidiv [5].

Baseret på ovenstående gennemgang ser det ud til, at kronisk v. iliaca-okklusion kan behandles effektivt og sikkert med stentanlæggelse, og korttidsresultaterne er gode. Langtidsholdbarheden af stent i det venøse system kendes imidlertid ikke, og en længere opfølgingsperiode er derfor nødvendig. Imidlertid er resultaterne bedre end ved åben kirurgi. Den endovaskulære behandling bør i højere grad tilbydes til patienter med symptomatisk kronisk v. iliaca-okklusion. Denne undersøgelse har bevirket, at vi på afdelingen ikke længere foretager åbne indgreb for denne lidelse [7].

Korrespondance: *Rikke Broholm*, Karkirurgisk Afdeling B, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: rbroholm@dadlnet.dk

Antaget: 24. august 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til overlæge *Marius Rasmussen*, Sygehuset i Thorshavn, i forbindelse med efterundersøgelse af en patient på Færøerne samt levering af ultralydskanningsbilleder.

**Litteratur**

1. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
2. Neglen P, Raju S. Balloon dilation and stenting of chronic iliac vein obstruction: technical aspects and early clinical outcome. *J Endovasc Ther* 2000;7:79-91.
3. Neglen P. Endovascular treatment of chronic iliofemoral venous obstruction – a review. *Phlebology* 2003;43:204-11.
4. Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA et al. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:43-8.
5. Raju S, Owen S, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002;35:8-15.
6. Mendes RR, Marston WA. Physiologic assessment of the venous system. I: Rutherford RB. *Vascular surgery*, 6th Edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005:223-33.
7. Bækgaard N, Sillesen HH, Jensen LP et al. Karkirurgisk rekonstruktion ved venøs okklusion i underekstremiteterne. *Ugeskr Læger* 2002;164:3350-3.
8. Raju S, McAllister S, Neglen P. Recanalization of totally occluded iliac and adjacent venous segments. *J Vasc Surg* 2002;36:903-11.
9. Neglen P, Raju S. In-stent recurrent stenosis in stents placed in the lower extremity venous outflow tract. *J Vasc Surg* 2004;39:181-7.
10. Neglen P, Berry MA, Raju S. Endovascular surgery in the treatment of chronic primary and post-thrombotic iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:560-71.

## Metadon til behandling af kroniske ikkemaligne smerter

Afdelingslæge Anette Bendixen, sygeplejerske Eva McGehee & overlæge Gitte Handberg

Odense Universitetshospital, Fyns Amts Smertecenter, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling V

**Resume**

**Introduktion:** Anvendelsen af metadon kan være vanskelig, og anvendelsen af metadon til kroniske ikkemaligne smerter er kun sparsomt belyst i litteraturen, hvorimod man i flere arbejder har påvist fordele ved metadon til behandling af cancersmerter. Formålet med denne undersøgelse var at vurdere fordele og ulemper ved metadon til behandling af kroniske smerter og at evaluere den i Fyns Amts Smertecenter anvendte metode i forbindelse med iværksættelse af behandlingen.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen var retrospektiv og inkluderede 83 ambulante patienter, der havde kroniske ikkemaligne smerter og blev behandlet med metadon enten som førstevalgs-

opioid eller ved rotation fra et andet opioid med en rotationsratio på 10:1 (morphin:metadon) initialt og herefter titreret til maksimal effekt med færrest bivirkninger.

**Resultater:** Blandt de patienter, der havde fået medicineringen omlagt, opnåede 59% god smertelindring på metadon med en døgndosis på 20,5 (spændvidde: 1,5-82,5) mg, seponeringsfrekvensen var 24% pga. bivirkninger og 17% pga. manglende effekt. Blandt opioidnaive patienter opnåede 12% god smertelindring på en døgndosis på 3,75 (spændvidde: 3,5-4) mg. Her forårsagede bivirkninger seponering i 76% af tilfældene og manglende effekt i 12% af tilfældene.

**Konklusion:** Opioidbehandlede kroniske smertepatienter, som er utilstrækkelig smertelindret på igangværende opioid, kan profitere af en omlægning til metadon, idet 59% i vores undersøgelse blev bedre smertelindret, samtidig med at omlægningen generelt var opioidbesparende. Den anvendte metode var sikker og acceptabel for patienterne, og analysen gav ikke anledning til grundlæggende procedureændringer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Metadon er et syntetisk opioid, markedsført under anden verdenskrig som et alternativ til morfin. Ud over at være en my opioidreceptoragonist har det vist sig, at metadon antagoniserer andre receptorer, der er involveret i smertemekanismen, og derfor kan betragtes som et bredspektret opioid [1, 2]. Man har i flere undersøgelser påvist fordele ved brugen af metadon til cancersmerter [3, 4], hvorimod anvendelsen til kroniske ikkemaligne smerter stadig er sparsomt belyst og udsat for kontroversielle holdninger [5, 6]. Det har fundet stor anvendelse til stabilisering og socialisering af narkomaner og har også dokumenteret effekt til lindring af svære kroniske smerter hos misbrugere [7].

Metadon har en særdeles kompliceret farmakokinetik og -dynamik med en lang eliminationsfase varierende fra 4,2 timer til 130 timer. Samtidig er det et stof, som interagerer med mange andre præparater. Dette vanskeliggør fastsættelse af ækvivalente doser over for andre opioider, og især i starten af en behandling er der risiko for ophobning og toksiske reaktioner [8-11].

Artiklen er baseret på en opgørelse af de eksisterende behandlingsstrategier i Fyns Amts Smertecenter og har til formål at belyse anvendelsen af metadon til ambulante patienter med kroniske ikkemaligne smerter, både hvor metadon er førstevalg af opioid, og hvor metadonbehandling påbegyndes ved konvertering af en anden igangværende opioidbehandling. I undersøgelsen blev der fokuseret på sikkerhed og risici, dosis, bivirkninger og seponeringsårsag samt køns- og aldersforskelle mht. positivt eller negativt resultat. Derudover blev der foretaget en evaluering af den nugældende metode ved iværksættelse af behandlingen.

### Materiale og metoder

Studiet er foretaget i Fyns Amts Smertecenter, hvor udelukkende ambulante patienter med kroniske ikkemaligne smerter behandles. Data er indhentet ved en retrospektiv journalgennemgang på patienter, som fra juni 2003 til november 2005 (30 måneder) blev sat i behandling med metadon.

Treogfirs patienter indgik i undersøgelsen, 34 kvinder (41%) og 49 mænd (59%), medianalder: 55 (spændvidde: 27-84) år med smerter af blandet karakter, både nociceptive, neuropatiske og viscerale. Sytten patienter, syv kvinder (41%) og ti mænd (59%), var ikke opioidbehandlede ved påbegyndelsen af metadonbehandling. Seksogtres patienter, 27 kvinder (40%) og 39 mænd (60%), var i anden opioidbehandling. Syvogtres patienter (81%) var pensionerede, ti (12%) var i arbejde, og seks (7%) modtog sygedagpenge eller kontanthjælp. Seksogtres (80%) af patienterne var gift.

Grunden til, at metadonbehandling blev valgt, var utilfredsstillende smertelindring med tidligere analgetiske behandling. Alle blev behandlet peroralt, og flere blev parallelt behandlet med andre smertestillende midler, typisk sekundære analgetika som tricykliske antidepressiva, venlafaxin eller gabapentin, men ingen anden analgetisk behandling

blev påbegyndt eller ændret, fraset seponering af igangværende opioid, samtidig med omlægning til eller start på metadon.

Opioidnaive patienter begyndte behandlingen med en døgndosis på 0,75-3 mg. For patienter, som fik behandlingen omlagt fra et andet opioid, blev den igangværende opioiddosis omregnet til morfinækvivalenter iht. **Tabel 1** og herefter roteret med en ratio på 10:1 (morfin:metadon). Døgndosis blev fordelt på minimum tre ens doser, og første dosis metadon blev doseret sammen med sidste fulde dosis af et evt. tidligere opioid. Behandlingen blev aldrig påbegyndt op til en weekend, hvor Smertecentret havde lukket. Patienterne blev fulgt tæt i den primære fase med 1-2 ugentlige telefonkonsultationer mhp. titrering af dosis til maksimal effekt med færrest bivirkninger. Da *steady state* først kunne forventes efter 4-7 døgn foretog man tidligst dosisøgning hver fjerde dag.

### Resultater

De 83 patienter, som indgik i undersøgelsen, faldt i to grupper: de opioidnaive og de ikkeopioidnaive (**Figur 1**). I ingen af grupperne blev der observeret bivirkninger, som forårsagede hospitalsindlæggelse eller behandling med antidot. Milde abstinenser de første dage med forbigående øgede smerter eller lettere influenzalignende symptomer forekom hos adskillige af dem, som fik seponeret igangværende opioid. En patient ønskede af denne grund at vende tilbage til den oprindelige opioidbehandling.

Bivirkninger, som foranledigede seponering, fremgår af **Tabel 2**. I alt 15 ud af 17 opioidnaive (88%) ophørte med metadon, 13 ud af 15 (87%) pga. bivirkninger og to ud af 15 (13%)

Tabel 1. Anvendte værdier ved omregning af patienternes igangværende opioiddosis til morfinækvivalenter

Fra	Til	Ratio
Kodein	Morfin	10:1
Tramadol	Morfin	5:1
Ketobemidon	Morfin	1:2
Oxycodon	Morfin	1:1,5
Buprenorphin	Morfin	1:50
25 µg fentanyl-plaster pr. time	60 mg morfin pr. døgn	

Tabel 2. Hyppigheden af bivirkninger, som forårsagede seponering af metadon hos hhv. opioidnaive og ikkeopioidnaive patienter.

Bivirkninger som årsag til seponering	Hos opioidnaive %	Hos ikkeopioidnaive %
Svimmelhed	38	13
Svedtendens	8	19
Sløvhed	0	50
Kvalme	23	19
Ødemer/urinretention	8	19
Hovedpine	8	13
Nedsat potens	8	6
Obstipation	8	0

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

pga. manglende effekt. Den maksimale døgn dosis på seponeringstidspunktet for denne gruppe var 12 mg. Ingen af disse 15 påbegyndte behandling med et andet opioid. To (12%) af de opioidnaive fortsatte metadonbehandling i en døgn dosis på hhv. 3,5 mg og 4 mg.

Hos de 66 patienter, som blev omlagt fra andet opioid, seponeredes metadon hos 27 ud af 66 (41%), heraf hos 16 ud af 27 (59%) pga. bivirkninger og hos 11 ud af 27 (41%) pga. manglende effekt. Af disse 27 patienter udtrappedes syv (26%) helt af opioider, og 20 (74%) fortsatte på et andet opioid, 67% i reduceret dosis sammenlignet med initialdosis, 17% i øget dosis og 16% uændret.

Niogtredive (59%) af de patienter, som blev roteret til metadon fra et andet opioid, angav at have fået bedre smertelindring og ingen eller tolerable bivirkninger og var fortsat i metadonbehandling ved afslutning af behandlingsforløbet i Smertecentret. Den morphinækvivalente døgn dosis af tidligere opioid var median 117 (spændvidde: 5-600) mg, og metadondosis ved stabilisering var median 20,5 (spændvidde: 1,5-82,5) mg, en ratio mellem morphin og metadon på 6:1 (22,7:1-1,1:1) efter titrering (Figur 2). Den nødvendige titreringsperiode var maksimalt tre uger.

I alt profiterede 41 ud af 83 patienter (49%) af metadonbehandling, 17 kvinder og 24 mænd, hvilket udgjorde 50% af alle kvinderne og 49% af mændene. Medianalderen var 56 (spændvidde: 30-84) år.

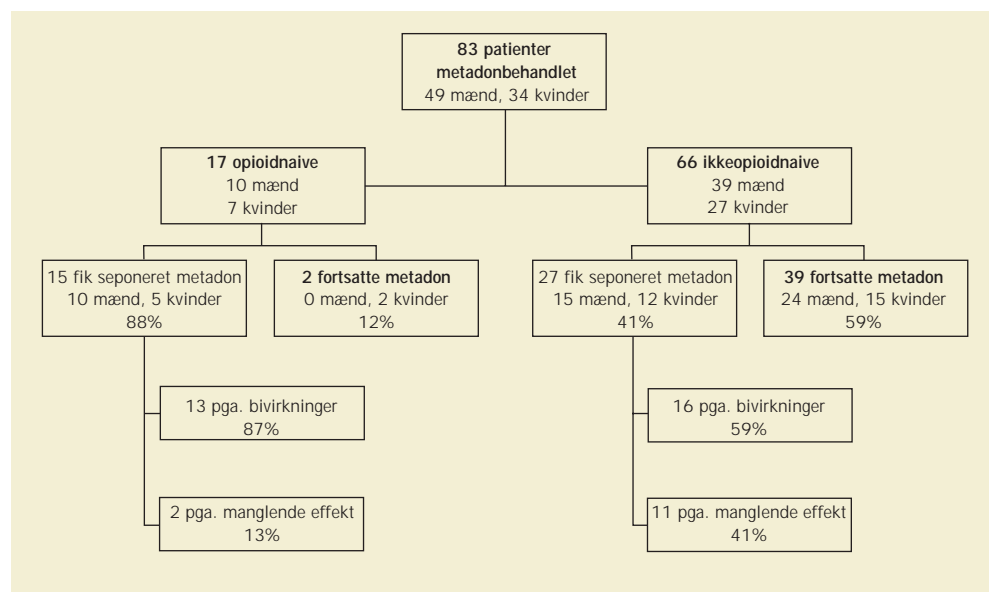
### Diskussion

I undersøgelsen opnåede 59% af patienterne med igangværende opioidbehandling så tilpas bedre smertelindring uden intolerable bivirkninger ved omlægning til metadon, at de ønskede at fortsætte denne behandling. De i litteraturen an-

befalede rotationsratioer varierer, og der findes ikke eksakte ækvivalente doser [9-13]. Dette medvirker til vanskeligheden ved brugen af metadon [3, 4, 8]. Omlægningen skønnes dog generelt at have været opioidbesparende trods stor variation (Figur 2). Også i de tilfælde, hvor metadon igen blev seponeret, og patienten fortsatte på et andet opioid, var interventionen overordnet opioidreducerende, hvilket teoretisk set kan forklares ved en resensitisering af myreceptorerne [14]. Den gennemsnitlige dosis ved stabilisering var knap det dobbelte af initialdosis, men med den store spredning bekræftes anbefalingerne om individualisering af behandlingen og retfærdiggør af hensyn til patientsikkerheden lavere ækvivalente startdoser til ambulant behandling [11, 15].

En rotationsratio på 10:1 viste sig at være et sikkert udgangspunkt til denne patientgruppe uanset dosis af tidligere opioid, idet ingen alvorlige bivirkninger blev registreret. Det, at omlægningen foregik i ambulant regi, krævede god forberedelse af patienten og tæt opfølgning de første 2-3 uger mht. titrering. Bivirkninger var hyppigt forekommende, især hos opioidnaive, hvoraf 76% ønskede seponering af denne årsag allerede på en lav dosis. Hos ikkeopioidnaive var seponeringsfrekvensen pga. bivirkninger lavere, 24% (Tabel 2). Hyppigste bivirkning hos opioidnaive var svimmelhed og hos ikkeopioidnaive sløvhed. Kvalme og svedtendens var også relativt hyppigt forekommende.

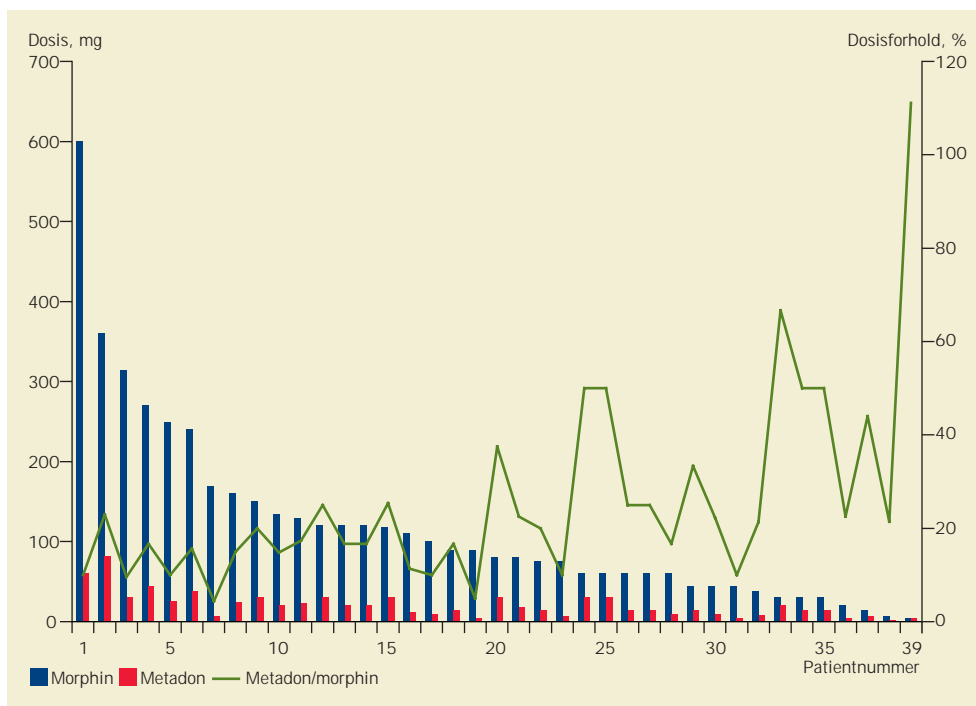
En bedre smertelindring på metadon kan skyldes flere forhold: toleransudvikling over for igangværende opioid eller udnyttelse af metadons sekundære egenskaber [1, 2, 14]. Metadon er en ikkekompetitiv hæmmer af N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorerne og kan derved blokere hypersensitiviteten over for mekaniske og termiske stimuli. En anden virkning ved metadon er en hæmning af genoptagelsen



Figur 1. Oversigt over forløbet for metadonbehandlede patienter, som indgik i undersøgelsen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Figur 2.** Forholdet mellem den morfinækvivalente værdi af igangværende opioid ved rotation og metadon efter stabilisering samt den procentvise dosisændring (mg metadon: mg morfin).



af monoaminerne, og en forstærket aktivering af smerteimpulshæmningen i de descenderende spinale baner mellem hjernen og rygmargens dorsalthorn kan derved opnås pga. øgning i serotonin og noradrenalin [16]. NMDA-receptor-antagonisme og virkningen via monoaminerne kan potentielt øge den antinociceptive effekt, som udøves via opioidreceptorerne [17].

Hvad angår positiv effekt var der ingen forskel mellem mænd og kvinder, og alderen var også uden betydning for resultatet. Derimod observeredes en markant større frekvens af positiv effekt med få bivirkninger hos patienter, som blev omlagt fra et andet opioid. Dette kan skyldes, at disse patienter havde fået tolerans over for de bivirkninger, som hyppigst forekommer ved start af en opioidbehandling. Ingen af de opioidnaive, som fik metadon seponeret, forsøgte behandlet med andre opioider, så om samme gener ville have været til stede ved andre opioider, er uvist.

Vores konklusion er, at metadon er et godt alternativ til behandling af kroniske ikkemaligne smerter, hvor opioider skønnes indiceret. Specielt i de tilfælde, hvor et andet opioid ikke har haft den ønskede effekt eller har mistet noget af den smertelindrende virkning, kan en rotation med fordel forsøges. En opioidbesparende effekt kan muligvis opnås, især hvis der roteres fra højere opioiddoser. Samtidig er metadon billigt i forhold til de øvrige langtidsvirkende opioider, hvorfor der også kan være økonomiske fordele. Trods den høje seponeringsfrekvens hos opioidnaive i vores undersøgelse vil vi ikke på baggrund heraf fraråde behandling med metadon som førstevalgsopioid. Frekvensen af bivirkninger havde forment-

lig ikke været lavere, om et andet opioid havde været valgt. Rotationsproblematikken kunne tale for netop at vælge metadon som førstevalg, men da opioider hyppigst initieres i almen praksis, vil vi ikke anbefale det [18]. Vi mener, at det på grund af titreringsproblematikken er en specialistopgave at iværksætte en metadonbehandling.

Den anvendte metode i forbindelse med rotation er enkel og sikker og kan foregå ambulant, hvis der er mulighed for tæt opfølgning initialt.

Analysen gav ikke anledning til ændring af de grundlæggende procedurer i forbindelse med metadonbehandling i Fyns Amts Smertecenter, men understøttelse af opioidomlægning med for eksempel clonidin eller baclofen mod abstinenser kunne overvejes. At tillade opioid efter behov i om-lægningsfasen kunne også overvejes, men blev undladt af pædagogiske årsager.

Korrespondance: *Anette Bendiksen*, Afdeling V, Fyns Amts Smertecenter, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.  
E-mail: anette.bendiksen@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 22. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

- Morley JS. New perspectives in our use of opioids. *Pain Forum* 1999;8: 200-5.
- Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters* 1997;223:5-8.
- Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Sympt Management* 1999;18:369-75.

- Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care* 1999;8:26-9.
- Taylor WF, Finkel AG, Robertson KR et al. Methadone in the treatment of chronic nonmalignant pain: a 2-year follow-up. *Pain Med* 2000;1:254-9.
- Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy – indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1059-66.
- Rhodin A, Grönbladh, Nilsson LH et al. Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence – a long-term follow up. *Eur J Pain* 2006;10:271-8.
- Fishbain DA, Cutler RB, Cole B et al. Medico-legal rounds: medico-legal issues and alleged breaches of "standards of medical care" in opioid rotation to methadone: a case report. *Pain Med* 2003;4:195-201.
- Lawlor PG, Turner KS, Hanson J et al. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 1998;2:1167-73.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998;16:3216-21.
- Bruera E, Pereira J, Watanabe S et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer* 1996;78:852-7.
- Jackson KC, Stanford B. Opioid pharmacotherapy in terminal disease. *Pain Practice* 2004;4:30-8.
- Eriksen J. Opioidbehandling af langvarige/kroniske non-cancer smertetilstande. *Rationel Farmakoterapi* 2005;5:1-7.
- Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharm Physiol* 2001;28:147-54.
- Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003;7:381-6.
- Mao J, Mayer DJ. Spinal cord neuroplasticity following repeated opioid exposure and its relation to pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2005: 175-84.
- Barkin RL, Barkin S. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am J Therap* 2005;12:431-8.
- Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G et al. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002;3: 339-48.

# Rehabilitering af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom

## Tolvmånederseffekten af et syvugersprogram

Overlæge Thomas J. Ringbæk, sygeplejerske Eva Brøndum, sygeplejerske Sophie Bolton, fysioterapeut Gerd Martinez & ledende overlæge Peter Lange

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

### Resume

**Introduktion:** Lungerehabilitering til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) forbedrer fysisk formåen og livskvalitet, men i de fleste programmer aftager effekten efter afslutningen. Vi ønskede at vurdere etårseffekten af et syvugers lungerehabiliteringsprogram med en stor komponent af hjemmetræning.

**Materiale og metoder:** I alt 209 konsekutive KOL-patienter, der havde gennemført syv ugers lungerehabilitering, fik målt gangtid og livskvalitet (St. George's Respiratory Questionnaire = SGRQ) før og efter rehabiliteringen samt efter 20, 33 og 59 uger.

**Resultater:** I alt 77 (36,8%) patienter faldt fra i observationsperioden. Blandt de 132 patienter, som gennemførte etårsevalueringen, steg gangtiden i gennemsnit 100% ( $p < 0,001$ ), og SGRQ faldt med 3,8 enheder (bedre livskvalitet) ( $p < 0,001$ ). Disse effekter forblev signifikante ved tolv månederskontrollen (gangtid 63% over udgangspunktet;  $p = 0,02$  og forbedret SGRQ 3,3 enheder i forhold til udgangspunktet;  $p < 0,001$ ).

**Konklusion:** Med et relativt lavteknologisk og billigt syvugers-rehabiliteringsprogram kunne man bevare træningseffekten over 12 måneder.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er den fjerde hyppigste dødsårsag i Danmark og i resten af den vestlige verden og er årsag til mange hospitalsindlæggelser [1]. Sundhedsudgifter til behandling af KOL er store og forventes at stige yderligere på grund af stigende prævalens og indførelse af nye behandlinger – herunder rehabilitering [1]. Lungerehabilitering er en evidensbaseret og accepteret terapeutisk intervention, som resulterer i et signifikant bedre funktionsniveau og helbredsbediget livskvalitet [2]. Desværre aftager denne effekt over tid efter afslutningen af rehabiliteringsprogrammet [3-7]. Vi har tidligere vist, at med et syvugersprogram, baseret på patientundervisning og daglig gangtræning med 85% af maksimal intensitet, kan man forbedre livskvaliteten og gangfunktionen [8]. Der er imidlertid meget sparsomme oplysninger om langtidseffekten af dette rehabiliteringsprogram og ingen erfaringer fra danske patienter [9]. Vort rehabiliteringsprogram er udviklet i Leicester, England, hvor man hos 49 KOL-patienter påviste, at effekten på gangdistance aftog en anelse efter 4-12 måneder, mens effekten på livskvalitet hos syv patienter synes at være bevaret [9].

Ved langtidsstudier af svært syge patienter er frafald forventeligt. I de udenlandske rehabiliteringsstudier varierer andelen af patienter, der falder fra efter ca. 12 måneder, betydeligt (8-73%) [3, 4, 6, 7, 10-12]. Disse patienters karakteristika er ofte overfladisk beskrevet.

I dette studie ønsker vi at belyse langtidseffekten af et