

Underskatta inte värdet av transgena djurmodeller av Alzheimers sjukdom

Transgena djurmodeller har trots sina begränsningar ökat förståelsen av patofysiologin vid Alzheimers sjukdom. Nya modeller tillkommer också, och tillsammans med andra tekniker i breda forsknings-satsningar finns goda möjligheter att utveckla effektivare läkemedel mot Alzheimers sjukdom.

I en medicinsk kommentar i Läkartidningen (nr 49/2006, sidan 3916) varnar Lennart Minthön för att behandlingseffekter i transgena djurmodeller av Alzheimers sjukdom inte alltid predicerar klinisk effekt hos patienter. Det är en berättigad varning, och vetenskapen där om gör att nya läkemedel sällan utvärderas enbart i transgena djurmodeller.

Olika experimentella redskap, såsom provrörsförsök, cellodlingar och flera olika djurmodeller, behöver användas parallellt för att utveckla hypoteser och testa substanser innan kliniska studier på patienter kan påbörjas. Det är den enda rimliga strategin vid en så komplex sjukdom som Alzheimers sjukdom.

Minskat antal β -amyloida plack hos

LARS N G NILSSON

docent, Uppsala universitet,
lars.nilsson@pubcare.uu.se

LARS LANNFELT

professor, överläkare, geriatrika kliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

HANS BASUN

professor, Uppsala universitet, AstraZeneca

AGNETA NORDBERG

professor, överläkare, geriatrika kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

BENGT WINBLAD

professor, överläkare, geriatrika kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

alzheimermöss är, som Lennart Minthön mycket riktigt påpekar, ett vanligt effektmått vid utvärdering av anti-amyloida substanser, men långtifrån allena-rådande. Beta- eller gammasekretas är enzymer som reglerar bildning av β -amyloid och indirekt antal β -amyloida plack och är därmed väldigt intressanta måltavlor för nya alzheimerläkemedel.

Farmakologiska effekter av beta- eller gammasekretashämmare bedöms ofta i icke-transgena djurmodeller, t ex genom att mäta löslig β -amyloid eller indirekt genom att mäta förändrade nivåer av APP-fragment i ryggmärgsvätska (CSF) eller plasma, som ett komplement till effekttudier i transgena modeller.

Transgena djurmodeller har också, trots sina begränsningar, väsentligen ökat vår förståelse av patofysiologin i hjärnan vid Alzheimers sjukdom. Molekylära mekanismer i sjukdomens olika faser kan studeras på en detaljnivå som inte är möjlig direkt på patienter. Denna kunskap är viktig och underlättar utvecklingen av nya läkemedel mot Alzheimers sjukdom.

Transgena möss står betydligt närmare en ideal alzheimermodell än den tidigare generationen av djurmodeller, där lokaliserade lesioner skapades med toxiner eller stereotaxi [1]. I den mänskliga hjärnan sker bildning av β -amyloida plack långsamt under kanske 20 år, medan man i alzheimermöss artificiellt har accelererat processen genom överproduktion av β -amyloid tidigt efter födelsen så att β -amyloida plack uppstår redan efter 6–12 månader.

En väsentlig biokemisk skillnad som då uppstår är att β -amyloida plack är kemiskt lättlösliga i alzheimermöss men extremt svårösliga i alzheimerhjärna, där endast koncentrerad myrsyra för-mår lösa upp de β -amyloida placken. Det är troligt att den lättlösliga naturen av β -amyloida plack i transgena alzheimermöss är en orsak till att mindre trovärdiga typer av behandlingar rapporterats vara verksamma.

Låt oss emellertid inte glömma bort att transgena djurmodeller av Alzheimers sjukdom varit grogrunden för läkemedelsutveckling. Immunterapi är ett lysande exempel där ett helt kliniskt forskningsfält har etablerats tack vare existensen av alzheimermöss [2].

Idag bedriver ett antal stora läkemedelsföretag kliniska prövningar med olika immunterapeutiska strategier i fas I–II. Slutresultatet från en stor fas III-prövning med en substans som via en

helt annan mekanism hämmar aggregeringen av β -amyloid i transgena möss kommer att rapporteras till våren [3, 4].

Med transgena djurmodellers begränsningar är det viktigt att man testar substanser som kan ha en rimlig möjlighet att påverka APP-metabolismen, och att man använder doser som är relevanta för människor. Ett sätt att ytterligare stärka neuropatologiska effekter i modellerna är att kombinera hjärnpatologin med lämpliga beteendetest av mössen.

Det finns idag ett antal transgena djurmodeller av

Alzheimers sjukdom. Nya modeller rapporteras kontinuerligt där man bättre lyckats efterlikna olika aspekter av den komplexa patologin i syfte att bli en upp-nå bättre prediktivt värde av behandlingsstudier.

I en ny transgenmodell, som vi själva utvecklat, är β -amyloidplacken mycket svårösliga, vilket bättre påminner om situationen i alzheimerhjärnan [5 och Philipsson et al, opubl data]. Vi vill med detta illustrera att den prekliniska forskningen kring transgena djurmodeller av Alzheimers sjukdom på intet sätt står stilla.

Den ansedda tidskriften Nature Medicine lät nyligen 34 ledande alzheimerforskare välja ut de för fältet mest betydelsefulla vetenskapliga artiklarna som publicerats under åren 2003–2006. Bland de åtta högst rankade artiklarna återfanns fyra där ny kunskap förvärvats med hjälp av traditionella eller nya typer av transgena möss som djurmo-

»Utvecklingen av amyloid-ligander är ett utmärkt exempel på god s k överbyggande forskning som avsevärt kan komma att förbättra diagnostik och utvärdering av kliniska prövningar.«

deller av Alzheimers sjukdom [6]. Detta ger en illustration av den vikt som ledande internationella forskare idag tillmäter forskning som är utförd med sådana djurmodeller.

Högst rankad var en studie där man med PET-teknik lyckats avbilda inlagring av amyloid i hjärnan hos alzheimerspatienter [7]. Utvecklingen av amyloidligander är ett utmärkt exempel på god s k överbryggande forskning som avsevärt kan komma att förbättra diagnostik och utvärdering av kliniska prövningar.

Såväl enkla provrörsexperiment som studier med transgena djurmodeller och Alzheimerpatienter har använts i denna forskning. Vi är övertygade om att breda

forskningsatsningar på experimentell såväl som klinisk forskning och samverkan dem emellan är det som bäst gagnar utvecklingen av effektivare läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom, en av våra största folksjukdomar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Codita A, Winblad B, Mohammed A. Of mice and men: more neurobiology in dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:555-63.
2. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173-7.

3. Gervais F, Paquette J, Morissette C, Krzywkowski P, Yu M, Azzi M, et al. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2006 May 1; [Epub ahead of print].
4. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:1757-63.
5. Lord A, Kalimo H, Eckman C, Zhang X-Q, Lannfelt L, Nilsson LNG. The Arctic Alzheimer mutation facilitates early intraneuronal A β aggregation and senile plaque formation in transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2006;27:67-77.
6. Recent papers on Alzheimer disease identified by leaders in the field as notable advances. *Nat Med*. 2006;12:767.
7. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Blomquist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.

Replik:

Risk att forskningen stannar vid djurmodeller

I min artikel [1] tog jag upp en debatt om hur väl genmodifierade (transgena) alzheimersmöss kan predicera effekten av nya läkemedelskandidater på β -amyloidplack och kliniska symtom vid Alzheimers sjukdom. Inlägget baserades på den diskussion som togs upp i en stor översiktsartikel av Blennow och medarbetare i *Lancet* [2], där man också sammanställde en tabell över 46 olika molekyler som visats ge en mycket kraftig minskning av β -amyloid hos transgena alzheimersmöss. Förutom det stora antalet molekyler påpekas att många behandlingar som visats effektiva hos dessa möss kan upplevas som osannolika (t ex behandling med vanliga antibiotika och hostmediciner) och i flera fall uppenbart motsägelsefulla när det gäller behandling av patienter.

Mitt syfte var att få igång en öppen debatt och mana till försiktighet då forskningsresultat översätts från möss till människor. Nilsson och medförfattare tar i sitt svar upp argument för att transgena möss kan vara användbara djurmodeller för Alzheimers sjukdom. Jag är därför glad att vi fick igång denna debatt.

Kanske kunde debatten vidgas till att även diskutera andra djurmodeller, eftersom inte bara alzheimersmodeller kan ha invagat prekliniska forskare, bi dragsgivare och även medier i tron att dessa djurmodeller är fungerande modeller som direkt kan översättas till patienter. I en nyligen publicerad systematisk review i *BMJ* poängteras just den mycket dåliga överensstämmelsen mellan positiva behandlingsresultat hos



Foto: IBL

Kan användandet av möss i forskning som ska vara tillämplig för behandling av människor leda till att forskningen stannar vid djurmodeller?

djurmodeller och negativa hos patienter. Här avses exempelvis stroke, hjärntrauma och osteoporos [3].

Nilsson och medförfattare tar också upp att »den ansedda« tidskriften *Nature Medicine* låtit 34 ledande alzheimersforskare välja ut betydelsefulla artiklar, varav fyra handlade om transgena möss. Detta skulle visa »den vikt« ledande internationella forskare tillmäter dessa djurmodeller. Även om så är fallet är mitt budskap att man som vetenskapsman kanske måste försöka ha en kritisk och granskande grundinställning och inte bara följa de etablerade forskningsspår som stora amerikanska grupper aktualiserar.

Kanske Nilsson m fl i sammanhanget också borde ha nämnt att *Nature Medicine*s redaktörer i samma nummer skrev en mycket kritisk kommentar om transgena alzheimersmöss, där man

bland annat påpekade att det just finns en mycket lång »bisarr lista« av olika molekyler som kan få bort placken hos dessa möss [4]. Även i kommentaren till den allra högst rankade artikeln påpekas att PET-påvisad β -amyloid tillsammans med andra biomarkörer kommer att vara en betydelsefull metod för att överbrygga de inneboende svagheter som transgena alzheimersmöss har vid utvärdering av nya läkemedel [5].

Nilsson m fl menar också att forskningen kring transgena djurmodeller av alzheimer inte står stilla. Det är bara att hålla med, inte minst vad gäller nya behandlingsalternativ. Bara sedan Blennows och medarbetares översiktsartikel publicerades sommaren 2006 har det tillkommit fem nya sätt att få bort β -amyloidplacken hos dessa djurmodeller, inkluderande S100 β -hämmare [6], cyklohexanhexol-isomerer [7], androgener [8], granatäpplejuice [9] och Cabernet Sauvignon-vin [10]. De två sistnämnda kan ju dessutom vara tilltalande alternativ vid frukost- respektive kvällsmålet.

Prekliniska discipliner och den humana patientnära kliniska forskningen har länge levt i helt olika världar. Stora forskningsresurser har genom åren allokerats till prekliniska studier samtidigt som mycket begränsade resurstillskott kommit den humana forskningen till del.

Jag instämmer därför helt med Nilsson m fl att bryggan mellan preklinisk och patientnära forskning är kraftigt underutvecklad och framgent måste stärkas med mer resurser. Det är annars

stor risk att forskningsutvecklingen stannar vid dessa djurmodeller. Kan vi bygga bättre och fler starka forskningsbroar mellan preklinisk och klinisk forskning är vi alla vinnare. För det är väl i förlängningen människor som vi vill behandla!?

Lennart Minthon
docent, chefsöverläkare,
enheten för minnesforskning,
kliniska vetenskaper, Malmö,
Lunds universitet
lennart.minthon@skane.se

REFERENSER

1. Minthon L. Om möss och människor – Inte givet att fynd hos alzheimermöss kan appliceras i klinisk verklighet. *Läkartidningen*. 2006;103:3916.
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368:387-403.
3. Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2006 Dec 15; [Epub ahead of print].
4. Mandavilli A. Of mice and men. *Nat Med*. 2006;12:750.
5. Blennow K, Zetterberg H. Pinpointing plaques with PIB. *Nat Med*. 2006;12:753-4.
6. Mori T, Town T, Tan J, Yada N, Horikoshi Y, Yamamoto J, et al. Arundic acid ameliorates cerebral amyloidosis and gliosis in Alzheimer transgenic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:571-8.
7. McLaurin J, Kierstead ME, Brown ME, Hawkes CA, Lambermon MH, Phinney AL, et al. Cyclohexanehexol inhibitors of Abeta aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nat Med*. 2006;12:801-8.
8. Rosario ER, Carroll JC, Oddo S, LaFerla FM, Pike CJ. Androgens regulate the development of neuropathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2006;26:13384-9.
9. Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parsadanian M, Schulman RN, et al. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2006;24:506-15.
10. Wang J, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, et al. Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2006;20:2313-20.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning,
08-790 35 30, och boka utrymme i
Läkartidningen.

Läkartidningen

Utmanande saklig

Evidens och eminens – vad gäller i modern sjukvård?

■ Kläddebatten väcker känslor. »Tänk på Semmelweis!« utbröt en upprörd tjänsteman häromsistens (Semmelweis var väl läkare?). Min gamle morfar gjorde som framstående kliniker just det och slutade »handhälsa«. I dag anses det snarast högdraget, och vi kliniker får nog »nedlåta oss« till en och annan riskfylld handskakning. I Norrbotten påträffas 5–10 MRSA-patienter årligen, och ingen av dessa tycks ha varit »smittad« eller ha »smittat«, eftersom smittspårningen varit resultatlös [Österlund A, smittskyddsöverläkare, pers medd].

Piercing kan vara riskfylld från smittspridningssynpunkt, och inom psykiatrin får medarbetarna inte vara piercades i underlivet [1]! Riktlinjerna i en kommun stoppade i våras en atopisk kvinna från att få jobb inom barnomsorgen. Hon hade visserligen varit eksemfri sedan sin spädbarnstid – men försiktighetsprincipen kräver sina offer! (Efter massmedial storm och sunt förnuft ångrade sig den aktuella kommunen.)

På 1970-talet tvingades skolmåltidspersonalen att en gång per år visa sina händer för en läkare; de kunde ju ha paronyki, vilket kunde ge gastroenteriter hos barnen [2]. Nu har måltidspersonalen lärt sig detta, och barnen kan med trygghet äta även mellan läkarundersökningarnas magiska besiktningar.

I mitt arbete som informationsläkare åt en läkemedelskommitté försöker vi i enlighet med bl a SBU och Socialstyrelsen (sic!) [3] se till att ordinationer m m grundar sig på evidensbaserade riktlinjer, och vi brukar ofta uppmana förskrivarna att tänka själva och inte följa de »eminsbaserade« riktlinjer som läkemedelsindustrin ofta presenterar under sina luncher.

Då blir man lite fundersam över inläggen i *Läkartidningen* 7/2007 (sidorna 522-3), där det framgår att vår kår består av tänkande varelser. Detta besvaras av Socialstyrelsen med »anser Socialstyrelsen ... i enlighet med rekommendationer från vårdhygienisk expertis«. Är den Eminensbaserade medicinen på väg tillbaka eller är det bara i vissa fall som en professionell läkarkår ska låta bli att tänka själv?

Robert Svartholm
distriktsläkare, Boden; informationsläkare,
Norrbottens läkemedelskommitté
polarull.svartholm@telia.com

REFERENSER

1. Eberhard D. I trygghetsnarkomanernas land. Stockholm: Prisma; 2006.
2. Botkyrka kommun. Riktlinjer Skolhälsovården Botkyrka: Botkyrka kommun; 1976.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.

Överdrivna råd om balanit i standardbok – informationscentralen en resurs

■ Nyföddas »fysiologiska fimos« övergår, när synekierna släpper, till retraherbar förhud hos 50 procent av 1-åringar och 90 procent av 3-åringar. När förhuden släpper från ollonet är balanit vanligt. Var 20:e pojke, oftast 2–5 år gammal, drabbas.

Jag hade en 4-årig pojke med sin andra balanit. Jag ville stämna av om mina kunskaper var ringrostiga eller om något nytt tillförts i de skolmedicinska råden. Jag konsulterade därför senaste upplagan av »PM Praktisk medicin« (sidan 608) [1], en bok som finns på nästan varje akutmottagning, jourcentral eller vårdcentrals- och läkarexpedition.

Jag blev förvånad över bokens förslag att använda klorhexidinlösning och, om

detta inte hjälper, ögonsalva med kloramfenikol (Chloromycetin). Jag tänkte på den tidigare användningen av ögonsalva med aciklovir (Zovirax) på icke godkänd indikation vid munherpes, detta innan penciklovir (Vectavir) kom, och på den tidigare utbredda användningen av fusidinsyra (Fucidin) vid lokala hudinfektioner, en användning som kan ha bidragit till resistensutveckling av stafylokokker [2].

Jag konsulterade därför PubMed respektive Läkemedelsinformationscentralen i Linköping (LiLi) och frågade:

- Finns dokumenterad effekt för klorhexidin och kloramfenikol vid balanit?
- Kan det finnas negativa effekter av

medlen, biverkningar eller risk för resistensutveckling?

Klorhexidin. Sökning på PubMed för klorhexidin + balanit genererade ingen artikel om dokumenterad effekt. Där emot en referens till en fallbeskrivning av kontaktallergi, sannolikt utlöst av klorhexidin [3]. Det påpekas att topikal reaktion av klorhexidin oftare ger irriterande dermatit än allergisk, men att även anafylaktisk reaktion har rapporterats. Den kliniska erfarenheten av att använda klorhexidin på slemhinnor, särskilt i pediatrik, är att applikationen kan vara smärtsam för barnet.

Kloramfenikol. LiLi påpekar först: »Den allvarligaste biverkan man kan få av kloramfenikol är aplastisk anemi, och det kan inträffa oavsett administrationsväg. Risken är emellertid liten vid okulär användning.« Den torde till och med vara extremt liten, men agranulocytos redovisas i Fass som en sällsynt biverkan. LiLi finner även fallrapporter om kontaktallergi.

Vid en sökning i litteraturen kunde LiLi inte hitta någon referens där man använt kloramfenikol topikalt på andra indikationer än okulära. I en »European guideline« för balanopostitis påpekar LiLi att behandlingen är beroende av orsaken till inflammationen, men »inte vid ett enda av dessa tillstånd rekommenderas kloramfenikol topikalt«.

I en rysk studie av purulent balanopostit fann man att 97 procent hade fakultativt anaeroba och aeroba bakterier, men den isolerade mikrofloran var resistent mot de flesta bredspektrumantibiotika. Med hänvisning till Rorsmans »Dermatologi, venereologi« (6:e upplagan, 2000) påpekar LiLi att candida kan vara aktuell och föranleda imidazol/hydrokortisonkräm. Vid fimos och stark svullnad rekommenderas systemisk tetracyclinbehandling, dock inte till barn under 8 år.

Vetenskapliga studier som den ryska kan vara baserade på selekterade patienter i en miljö med annat antibiotiketryck än i Sverige. Den exemplifierar dock att resistensproblematiken finns vid antibiotikabehandling av balanit.

Etiologi och klinik för en och samma diagnos kan skilja sig avsevärt; mellan ett universitetssjukhus och en vårdcentral, mellan behandling av vuxna respektive barn. Det vetenskapliga underlaget för behandlingsråden i »PM Praktisk medicin« är dock magert. I boken görs ingen åtskillnad mellan handläggningen av barn och vuxna, t ex diabetiker. Det är

allvarligt när en »klassisk« informationskälla för distrikts- och akutläkare ger råd som kan skada. »PM Praktisk medicin« borde lägga in en rättelse i nuvarande osålda upplaga och revidera kommande. Varför krångla till behandlingen av banala tillstånd som en yttlig infektion under förhuden, där behandling med mekanisk rengöring med hjälp av vatten i de allra flesta fall ger bot?

Konklusion

- Generellt bör man undvika bredspektrumantibiotika på grund av risken för resistensutveckling.
- Det finns ingen dokumentation för nyttan av klorhexidin och kloramfenikol vid balanit.
- Det finns anledning att vara kritisk till även nyreviderade läroböcker använda brett i sjukvården.

- Råden i standardverk kan falla inom lägsta evidensgrad, hänvisning till s k auktoriteter (grad 5).
- Läkemiddelsinformationscentraler är ett värdefullt stöd för den kliniskt verksamme läkaren.

Bengt Järhult

distriktsläkare, Öxnehaga vårdcentral/
Primärvårdens FOU-enhet; knuten till
Läkemedelsrådet i Jönköping
Bengt.Jarhult@lj.se

REFERENSER

1. PM Praktisk Medicin 2005. Uddevalla: Three Doctors Förlag AB; 2005.
2. Info från Läkemedelsverket 2002:3. www.lakemedelsverket.se
3. Barraza V. Connubial allergic contact balanitis due to chlorhexidine. Contact Dermatitis. 2001; 45:45.

Passa tiden!

■ Det klagas allmänt på väntetider i vården, både i kön till behandling och vid mottagningsbesök. Som pensionerad läkare blir man själv förr eller senare patient och får uppleva detta på nära håll. Väntetider efter utsatt tid vid planerade mottagningsbesök är ofta trekvart till fulla timmen.

Det vittnar om bristande respekt för den vårdsökandes tid och förbrukar i onödan hans/hennes psykiska energi. Vederbörande mottagningsläkare skulle sannolikt inte komma tre kvart för sent till ett möte med sin mäklare, personliga bankman eller äkta hälft. När man diskuterar problemet med nu verk samma kolleger rycker de ofta på axlarna och säger sig vara ett offer för systemet, tydande på att man gett upp att försöka påverka sin egen arbetssituation.

Om jag åter vore klinikchef skulle jag försöka komma tillrätta med mottagningsväntetider på följande sätt:

- Olika patienter behöver olika lång tid på mottagningen. Därför avskaffas de standardiserade mottagningstiderna och ersätts med tiominutersmoduler som tilldelas varje patientbesök i den omfattning som är nödvändigt med hänsyn till patientens diagnos och personlighet.
- Central »mekanisk« patientbokning avskaffas. Läkarna får själva planera sina mottagningar och boka in sina patienter via datorn, eftersom de bäst känner sina patienters varierande be-



Foto: IBL

»And time is running backwards And so is the bride« (Bob Dylan).

hov av mottagningstid (under förutsättning att man vinnlagt sig om kontinuitet i vården) och också vet när de själva kommer att vara i tjänst. Bokning av nästa återbesök görs i samråd med patienten innan pågående konsultation avslutats. Bokning av nybesök görs också av läkaren själv på grundval av remissinnehållet.

- Högst tio minuters väntetid accepteras. Vid försening informeras patienten regelmässigt om orsaken. Bli väntetiden för någon patient längre än en halvtimme så att han/hon blir berättigad till återbetalning av patientavgiften, dras motsvarande summa av på den ansvarige mottagningsläkarens lön. Det är troligen ett effektivt korrektionsmedel eftersom de flesta kolleger inte rycker på axlarna åt sin lönenivå.

Ulf Lindsjö

pensionerad f d klinikchef, Uppsala
ulf.lindsjo@hotmail.com