

# Behandla hepatit C med interferon och ribavirin i kombination

**Hepatit C-virus(HCV)-infektion är ett globalt problem. I Sverige beräknas prevalensen vara 0,1– 0,5 procent ( motsvarande cirka 40 000 individer). I västvärlden orsakar HCV-infektion omkring 60 procent av fallen av hepatocellulär levercancer, och 30 procent av levertransplantationerna är en följd av HCV-infektion (lägre siffror i Sverige). Resultaten i stora behandlingsstudier presenterade under 1998 ger anledning att uppdatera de svenska behandlingsrekommendationerna. Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) anordnade tillsammans med Läkemedelsverket ett tvådagars nationellt expertmöte i maj 1999. Följande presentation är en förkortad version av det dokument som då togs fram.**

Innan man påbörjar behandling vid hepatit C-virus(HCV)-infektion måste man med en molekylärbiologisk metod påvisa HCV-RNA (kvalitativ PCR) som tecken till pågående infektion. Att bara påvisa antikroppar mot HCV (anti-HCV) är inte tillräckligt, eftersom dessa kan vara uttryck för en utläkt infektion. För att optimera behandlingen rekommenderas att man även bestämmer genotypen (HCV indelas för närvarande i 6 genotyper), och vid genotyp 1 också mäter virusmängden i serum (kvantitativ PCR eller annan molekylärbiologisk metod). Flera olika kommersiella och icke-kommersiella metoder för detta ändamål finns idag utvecklade.

## **Nationell bedömningsgrund för leverbiopsier föreslagen**

För att karaktärisera inflammationen och fibrosutvecklingen i levern är leverbiopsi av stor betydelse. Svensk förening för patologi har föreslagit en gemensam nationell bedömningsgrund för leverbiopsier. Den morfologiska bilden bör karaktäriseras dels avseende

## **Författare**

### **RUNE WEJSTÅL**

docent, överläkare, infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg (ledamot i Referensgruppen för antiviral terapi, RAV)

### **BJÖRN FISCHLER**

med dr, specialitäläkare, barnkliniken, Huddinge sjukhus

### **HANS GLAUMANN**

docent, överläkare, infektionskliniken och avdelningen för patologi, Huddinge sjukhus

### **GUNNAR NORKRANS**

docent, överläkare, infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

### **OLLE REICHARD**

docent, bitr överläkare, infektionskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

### **ANDERS SÖNNERBERG**

professor, överläkare, avdelningen klinisk virologi och infektionskliniken, Huddinge sjukhus (ledamot i RAV)

### **INGRID UHNOO**

docent, överläkare, Läkemedelsverket, Uppsala (ledamot i RAV)

### **OLA WEILAND**

professor, överläkare, infektionskliniken, Huddinge sjukhus.

grad (den sammanvägda graden av nekroinflammatorisk aktivitet portalt, periportalt och lobulärt), dels avseende stadium (hur långt eventuell fibros avancerat). Varje kategori värderas i en skala från 0 (avsaknad) till 4 där stadium 4 innebär cirros (se Tabell I). De tidigare använda benämningarna kronisk persisterande hepatit, kronisk lobulär hepatit respektive kronisk aktiv hepatit är därigenom på väg att utrangeras.

## **Många får cirros, därmed ökad cancerrisk**

Omkring 85 procent av de smittade utvecklar en kronisk och om obehand-

## **Övriga deltagare i expertmötet**

*Jane Ahlqvist-Rastad, Läkemedelsverket; Jan Albert, Smittskyddsinstitutet (RAV); Jan Andersson, Huddinge (RAV); Björn Beermann, Läkemedelsverket; Ann-Britt Bohlin-Wiechel, Huddinge (RAV); Jean-Henrik Bracqner, Lund; Ulrika Broomé, Huddinge; Åke Danielsson, Umeå; Ann-Sofi Du-berg, Örebro; Aril Frydén, Linköping; Ingegerd Hökeberg, Uppsala; Stefan Lindgren, Malmö; Susanne Lindgren, Huddinge (RAV); Lars Löf, Uppsala; Lars Mattsson, Huddinge; Lars Ståhle, Huddinge; Anders Widell, Malmö; Johan Wiström, Umeå.*

lad i allmänhet livslång infektion. De flesta får sannolikt aldrig en svårare sjukdom, men cirka 30 procent utvecklar cirros inom 20 år från smittotillfället. De med levercirros riskerar att avlida eller behöva levertransplanteras till följd av sin sjukdom. Bland patienter med manifest cirros är den årliga levercancerincidensen 1–4 procent. Ogynnsam prognostisk faktor vid kronisk hepatit C är framförallt alkoholkonsumtion. Genotypen eller virusnivån i serum har ingen säkerställd prognostisk betydelse.

För en bedömning av den enskilde patientens risk för framtida allvarlig leversjukdom har leverbiopsin och sjukdomens duration stor betydelse. Om inflammationen är obetydlig (låg grad), fibrosen obetydlig (stadium 0–1) trots lång sjukdomsduration, är risken mycket liten.

## **KRONISK HEPATIT C HOS VUXNA**

Inför behandling bör utredningen dels fastställa att en kronisk hepatit C-virus(HCV)-infektion föreligger, dels utesluta att kontraindikationer för behandling föreligger.

När dessa punkter har avklarats fortsätter utredningen med att klarlägga hur avancerad den histologiska skadan är och att evaluera vilken virustyp och

eventuellt även virusmängd som föreligger.

### Fastställande av kronisk HCV-infektion

Den kroniska HCV-infektionen upptäcks vanligen genom ett positivt serologiskt test för anti-HCV och bekräftas genom påvisande av virus i serum med ett kvalitativt HCV-RNA-test. Durationen av infektionen kan sedan indirekt bedömas med hjälp av anamnesen. I praktiken saknas dock ofta säker tidpunkt för när infektionen debuterat eftersom majoriteten av HCV-infektionerna är subkliniska [1].

### Kontraindikationer för behandling

Kontraindikationer för behandling med interferon (IFN) respektive med interferon-ribavirin i kombination sammanfattas i Faktaruta 1. Ribavirin elimineras inte vid dialys. Ribavirin är inte dokumenterat för barn <18 år.

### Kartläggning av den histologiska skadan

Två internationella konsensusmöten (NIH 1997 och Paris 1999) har framhållit att den histologiska bilden, relaterad till sjukdomens duration, utgör ett viktigt underlag för ställningstagande till behandling. Patienter med lindrig histologisk skada utan fibros kommer sannolikt inte under ens lång uppföljningstid

#### FAKTARUTA 1

##### Kontraindikationer för kombinationsbehandling av vuxna

- Gravitet eller icke optimal kontraception<sup>1</sup> (ribavirin)
- Svår hjärtsjukdom
- Centralnervös dysfunktion/epilepsi
- Dekompenserad leversjukdom (interferon)
- Organtransplanterade, undantag levertransplanterade (interferon)
- Grav njurinsufficiens (ribavirin)
- Obehandlad svår anemi (ribavirin)
- Hemoglobinopati (ribavirin)
- Autoimmun hepatit (interferon)
- Pågående eller nyligen avslutad missbruk
- Leukopeni (LPK < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, granulocyter < 0,75 × 10<sup>9</sup>/l) eller trombocyter < 50 × 10<sup>9</sup>/l

##### Relativa kontraindikationer

- Psykiatrisk sjukdom/depression (obehandlad)
- Ej välinställd tyreoidasjukdom eller diabetes mellitus
- Autoimmun sjukdom annan än autoimmun hepatit
- Lindrig benmärgssuppression

<sup>1</sup>Gäller både män och kvinnor under hela behandlingsperioden till och med 6 månader efter avslutad behandling eftersom ribavirin har teratogen effekt.

**Tabell I.** Förenklad version av systemet för gradering av nekroinflammatorisk aktivitet och för stadiindelning av fibros vid kronisk hepatit föreslagen för rutinhistologisk rapportering i Sverige.

Poäng	Portal inflammation	Interface-hepatit	Lobulär nekros	Fibros
0	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
1	Minimal	Minimal	Endast inflammation	Portal fibros
2	Måttlig	Måttlig	Ringa nekros	Periportal fibros
3	Tämligen uttalad	Tämligen uttalad	Påtaglig nekros	Kompletta septa
4	Uttalad	Frekvent	Uttalad och överbyggande	Cirros med noduli

**Tabell II.** Procentuell andel patienter med kvarstående virologiskt behandlingssvar relaterat till basal HCV-RNA-nivå och genotyp hos cirka 1 700 naiva patienter med kronisk hepatit C-virusinfektion vid olika behandlingsmodeller. Källa: Janice Albreight, Schering-Plough, USA, och referenserna 7 och 8.

Genotyp	Alfa-interferon, 48 veckor	Kombination, 24 veckor	Kombination, 48 veckor
Ej genotyp 1 och liten virusmängd	36	61	64
Ej genotyp 1 och stor virusmängd	26	62	60
Genotyp 1 och liten virusmängd	25	32	33
Genotyp 1 och stor virusmängd	3	10	27

att utveckla en allvarlig leverskada [2, 3]. För denna patientkategori rekommenderas således istället en ny histologisk utvärdering efter (2–)5 år. Patienter med redan utvecklad cirros (stadium 4) bör behandlas endast om de är i kompenserad fas medan cirrospatienter med redan etablerad dekompenation bör utredas inför en eventuell levertransplantation och endast behandlas på centra som kan erbjuda transplantation, eftersom dekompenation kan provoceras av behandling [4, 5].

### Bestämning av genotyp och virusmängd

Senare tids studier har visat att både genotyp och basal virusmängd utövar ett starkt inflytande på behandlingssvaret [6–8]. Den svenska multicenterstudien [6] kunde inte definitivt avgöra betydelsen av genotypen när det gäller behandling utfallet. Två stora multicenterstudier omfattande mer än 1 700 patienter har nu klarlagt att genotypen har stor betydelse för behandlingssvaret [7, 8]. Vid genotyp 1 bör även HCV-RNA-mängden i serum bestämmas för att en optimal behandlingsstrategi ska kunna väljas [9].

### Behandling av tidigare obehandlade patienter

Studierna visar entydigt att genotyp 1 (1a och 1b) är mer svårbehandlad än genotyp 2 och 3 (se Tabell II). Vid de två senare genotyperna tycks 24 veckors kombinationsbehandling räcka oberoende av den basala HCV-RNA-mängden. För genotyp 1-patienter däremot förbättras behandlingsresultatet om

kombinationsbehandlingen förlängs till 48 veckor, men enbart för patienter med höga basala virusnivåer. Monoterapi med interferon ger genomgående sämre utläkningsfrekvens än kombinationsbehandling [8].

Av tabellen framgår tydligt att för patienter med genotyp 2 och 3, vilka utgör mer än 50 procent bland svenska patienter, fördubblar kombinationsbehandlingen utläkningsfrekvensen jämfört med enbart interferonbehandling. Detta innebär att mer än 60 procent kan räknas med läkning oberoende av den basala virusmängden. För patienter med genotyp 1 (30–40 procent av svenska patienter) är resultaten sämre.

Patienter med kompenserad cirros svarar också sämre, men den vetenskapliga dokumentationen är inte lika omfattande. Eventuellt kan även här 48 veckors behandling vara av värde oavsett genotyp och virusmängd.

Patienter med upprepat normala transaminasnivåer bör inte behandlas eftersom behandlingen tycks kunna aktivera inflammationen istället. I Faktaruta 2 har den svenska expertgruppen angivit sina nya behandlingsrekommendationer.

### Patienter med återfall efter tidigare interferonbehandling

För patienter som svarat på en tidigare interferonbehandling men som fått återfall under uppföljningen är kombinationsbehandling helt överlägsen enbart interferonbehandling [10]. Kombinationsbehandling i 24 veckor (se Faktaruta 2) har därför sedan mer än ett år tillämpats för denna patientkategori. ▶

**ANNONS**

Huruvida längre kombinationsbehandling kan vara av värde i en del fall är inte undersökt.

### **Patienter som inte svarat på interferonbehandling**

För patienter som inte svarat på interferonbehandling har kombinationsbehandling under 24 veckor i några små studier givit 10 till 30 procent kvarstående virologisk utläkning [11, 12].

### **Virologisk övervakning under behandling**

Avsaknad av påvisbart HCV-RNA i serum under pågående behandling med interferon eller med interferon-ribavirin är en bättre prediktor för kvarstående behandlingssvar än vad ALAT-normalisering är [13, 14]. Många av dem som blir HCV-RNA-negativa under behandling återfaller dock när behandlingen avslutas. Vid kvarstående viremi under behandling är dock det prediktiva värdet för icke-respons högt, och det ökar ju längre HCV-RNA kvarstår. Således rekommenderades det på HCV-konsensusmötet vid NIH 1997 att vid monoterapi med interferon bör behandlingen avslutas om HCV-RNA är positivt behandlingsvecka 12.

Vid kombinationsbehandling med interferon och ribavirin föreligger idag endast ett fåtal studier där övervakning av behandlingssvaret under behandlingens gång korreleras till det slutliga behandlingssvaret. I den internationella multicenterstudien, där 277 tidigare obehandlade HCV-patienter (naiva) kombinationsbehandlades i 48 veckor, var 11 procent av dem med kvarstående respons fortfarande HCV-RNA-positiva efter 12 veckors behandling. Det prediktiva värdet för icke-respons vid HCV-RNA-positivitet behandlingsvecka 12 var 90,5 procent [7]. I den svenska studien, där 50 naiva patienter behandlades med interferon-ribavirin i 24 veckor, var motsvarande siffror 9,5 procent respektive 89,5 procent [6]. Således läker infektionen ut hos högst 10 procent av dem som vecka 12 fortfarande har detekterbart HCV-RNA vid kombinationsbehandling, varför man i normalfallet bör överväga att sätta ut behandlingen. Patienter som tidigare svarat på interferonbehandling men som återfallit efter behandlingens slut tycks det vara utsiktslöst att fortsätta kombinationsbehandla om HCV-RNA är positivt efter 12 veckors behandling (prediktivt värde för icke-respons var således 100 procent [10]).

### **Biverkningar och biokemisk övervakning under behandling**

Interferonbiverkningar är vanliga, dosberoende och i majoriteten av fallen

## **FAKTARUTA 2**

### **Behandlingsrekommendationer: vuxna med kronisk hepatit C**

Rekommendera behandling om HCV-RNA är positivt, ALAT förhöjt, kontraindikationer saknas och leverbiopsi visar fibros stadium  $\geq 2$  och inflammation föreligger. Rekommendera behandling även vid fibros stadium 1 om inflammationsgrad  $\geq 2$  föreligger samtidigt.

Behandling ges med alfa-interferon 3 miljoner IE subkutant 3 gånger per vecka + ribavirin 1 000–1 200 mg/dag (den lägre dosen om vikt <75 kg).

#### *Tidigare obehandlade patienter:*

Genotyp 2 eller 3 eller genotyp 1 och virusmängd <2–3 miljoner genomkopior/ml: behandlingstid 24 veckor.

Genotyp 1 och virusmängd >2–3 miljoner genomkopior/ml: behandlingstid 48 veckor.

Om ribavirin är kontraindicerat, ge interferon enligt ovan i 48 veckor.

#### *Patienter med återfall efter tidigare monoterapi med interferon:*

Oberoende av genotyp eller virusmängd: behandlingstid 24 veckor.

#### *Patienter som inte svarat på monoterapi med interferon:*

Tillräckligt underlag för behandlingsrekommendation saknas.

reversibla (se Fass). Framförallt patienter med tidigare anamnes på psykiatriska besvär eller depression kan få påtagliga besvär, och suicid har förekommit. Trombocytopeni och leuko-/granulocytopeni förekommer ofta, varför dessa värden brukar kontrolleras minst en gång/månad under behandling. Vid LPK <  $1,5 \times 10^9/l$ , granulocyter <  $0,75 \times 10^9/l$  eller trombocyter <  $50 \times 10^9/l$  reduceras interferondosen. Immunmedierade autoimmuna tillstånd, framförallt hypo- och hypertyreos, förekommer i några procent och kan vara irreversibla. Ofta rekommenderas att TSH och fritt T4 kontrolleras regelbundet. I fråga om patienter med manifesta eller latenta autoimmuna tillstånd bör fördelar och risker med behandling balanseras extra noga.

Ribavirinbiverkningarna är inte lika påtagliga som interferonets. Huvudsakligen förekommer en lindrig, reversibel hemolytisk anemi. Hb sjunker under de första 5–6 veckornas behandling, och brukar därefter plana ut på en nivå 10–20 procent under utgångsvärdet. Kraftigare Hb-fall, där blodtransfusion blir nödvändig, förekommer dock varför kontroll av blodvärdet brukar göras varannan vecka initialt och därefter minst en gång/månad. Ribavirindosen halveras om Hb sjunker under 100 g/l och sätts ut om Hb < 85 g/l eller tidiga-

re om till exempel koronarkärlssjukdom föreligger. Serumurat stiger på grund av hemolys varför denna parameter brukar kontrolleras regelbundet. Enstaka fall av gikt har beskrivits.

Vid kombinationsbehandling med interferon och ribavirin ökar frekvensen och styrkan av biverkningarna, huvudsakligen hemolys men även trötthet, irritabilitet, utslag och klåda. Totalt var 19–20 procent av dem som fick kombinationsbehandling i 48 veckor tvungna att avbryta behandlingen i förtid jämfört med 13–14 procent av dem som fick enbart interferon under lika lång tid [7, 8].

## **HEPATIT C HOS BARN**

Svenska prevalensstudier saknas, men från Sydeuropa har rapporterats en prevalens på 0,4 procent bland förmodat friska barn. Eftersom risken för smittoöverföring via blodprodukter nu är mycket liten kommer den relativa betydelsen av smittoöverföring från mor till barn att öka. I en sammanställning av europeiska studier anges den risken vara cirka 5 procent [15].

Risken för utveckling av kronisk infektion tycks vara lika stor som den är för vuxna. Av leverbiopserade barn uppvisar endast enstaka cirros, men fibros förekommer hos en av tre, vilket kan förebåda cirros i ett senare skede [16–18].

### **Utredning och behandling**

För diagnostik gäller samma rekommendationer som i fråga om vuxna. Tolkning av serologiska test avseende nyfödda försvåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder. Inför eventuell behandling utesluts förekomst av kontraindikationer, vilka är desamma som för vuxna. Behandling bör heller inte ges under perioder med stark tillväxthastighet, det vill säga före 3 års ålder och i samband med tillväxtspurt under puberteten.

Om kontraindikationer saknas och förhöjda levertransaminaser föreligger bör leverbiopsi utföras inför ställningstagande till behandling. Indikation för behandling föreligger vid fibros stadium  $\geq 1$ , särskilt vid påtaglig inflammation (grad  $\geq 2$ ). Värdet av bestämning av genotyp och virusmängd är inte lika väl kartlagt som när det gäller vuxna.

Beträffande behandling av barn finns inga data för kombinationsbehandling med interferon och ribavirin. Kontrollerade studier av monoterapi med interferon avseende dos och behandlingstid saknas också. I de flesta studier har man behandlat med interferon 3–5 miljoner IE/m<sup>2</sup> kroppsyta 3 gånger per vecka i 6 eller 12 månader. Med denna behandling tycktes infektionen läka ut hos 30–45 procent [19–21].

**ANNONS**

Sannolikt är 12 månaders behandlingstid bättre än 6 månaders.

Barnen kontrolleras under behandling på samma sätt som vuxna. Dessutom kontrolleras längd och vikt vid varje provtagningsstillfälle. En viss tillväxtretardation är vanlig under behandling men är oftast reversibel. Om HCV-RNA fortfarande är positivt efter 12 veckors monoterapi med interferon utsätts denna.

Med ledning av resultat från vuxenstudier kan man anta att kombinationsbehandling är betydligt effektivare även när det gäller barn. Av denna anledning kan man överväga att avvakta behandlingsförsök tills data från kombinationsstudier avseende barn föreligger. Inför behandling rekommenderas kontakt med klinik som har erfarenhet av behandling av barn med kronisk hepatit C.

### FRAMTIDA BEHANDLING

Kombinationsbehandling utgör en kraftig förbättring jämfört med monoterapi med interferon, men fortfarande kvarstår en stor patientgrupp som inte svarar. En viss förhoppning står till intensifierade regimer för interferonbehandling, med induktionsbehandling initialt med dagliga och högre doser än idag [22]. Nya interferonberedningar, som pegylerat interferon alfa (peg-IFN), verkar mycket lovande ur farmakokinetisk synvinkel. Dessa kan administreras endast en gång per vecka men innebär ändå i praktiken en induktionsbehandling genom att interferon frisätts kontinuerligt, varför adekvata serumkoncentrationer uppehålls under en veckas tid. Preliminära resultat från pågående studier visar att en betydligt större andel av peg-IFN-behandlade än av patienter behandlade med rekombinant interferon (doserade 3 gånger per vecka) uppnår kvarstående virologiskt behandlingssvar. Dessa nya interferonberedningar i kombination med ribavirin kan säkert ytterligare förbättra behandlingsresultaten, men ännu finns inte några publicerade kliniska studier som analyserat detta. Ribavirindosen är heller inte optimerad utan är sannolikt för hög med därav följande onödiga biverkningar. För patienter som inte svarar på dagens behandling får vi hoppas på nya läkemedel som t ex polymeras-, helikas- och proteashämmare.

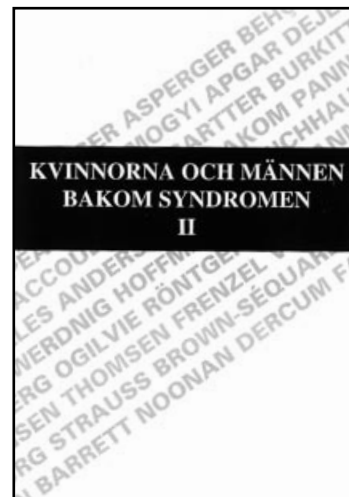
### Referenser

3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC M, CLINIVIR, and DÖSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
5. Weiland O, Danielsson Å, Löf L. Behandlingssvar vid kronisk hepatit C. Mängden virus i serum avgörande för resultatet. *Läk-*

*artidningen* 1998; 95: 40-3.

6. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Bracnieri J, Sönnnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
7. Poynard T, Marcelin P, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
8. McHutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
9. Weiland O. Treatment of naive patients with hepatitis C. *J Hepatol*. Under publ.
10. Davis GL, Esteban Muir R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
15. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with or without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 108-17.
21. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 241-6.
22. Neumann A, Lam N, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alfa therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.

*En fullständig referensförteckning kan erhållas från Docent Rune Wejstål, Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, 416 85 Göteborg.*



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.  
Telefax 08-20 76 19