

Nya studier stödjer aktiv blodtryckssänkning

Behandling av hypertoni vid typ 2-diabetes är en viktig del av riskfaktorkontrollen för att förhindra hjärt-kärlsjukdom. Under senare tid har ett flertal studier kunnat ge belägg för värdet av en strikt blodtryckskontroll (<140/85 mm Hg) hos alla diabetiker som tål en sådan trycksänkning utan ortostatiska besvär. Detta är en viktig punkt även i de nationella riktlinjerna för diabetes, som nyligen reviderats.

Valet av läkemedel har länge varit omdebatterat, men det finns ett flertal randomiserade interventionsstudier som ger grund för en evidensbaserad behandling. Oftast blir detta en kombinationsbehandling, då antihypertensiva läkemedel med goda synergieffekter bör kunna kombineras.

Högt blodtryck – en mycket väldokumenterad riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och ökad mortalitet hos typ 2-diabetiker [1, 2] – finns vanligt förekommande redan vid den kliniska diabetesdebuten, då man räknar med att 40–50 procent av dessa patienter uppvisar hypertoni [3]. Många av dem har då även begynnande organkomplikationer till följd av hypertoni-påverkan, t ex i njure och öga eller i form av vänsterkammahypertrofi [4]. En bidragande orsak till de mikrovaskulära förändringarna är den samtidigt förekommande metabola störningen i form av hyperglykemi och dyslipidemi, vars skadliga effekter förstärks av det höga blodtrycket.

Författare

PETER NILSSON

docent, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

E-post: Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

En omfattande litteratur har beskrivit definitioner, epidemiologi, patogenes och utredning vid tillstånd av högt blodtryck [5]. Därför kan en basal klinisk utredning av patienten enkelt sammanfattas (Faktaruta 1). Eftersom hypertoni vid typ 2-diabetes utgör ett stort sjukvårdsmässigt resursproblem, framför allt i öppenvård, är det angeläget att tid efter annan försöka sammanfatta kunskapsläget vad gäller resultat från randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier inom området, och vilken möjlig vägledning man kan få av dessa.

Kritisk debatt behövs

Här kan dock olika ståndpunkter komma till uttryck beroende på vad olika bedömare läser in i studiernas resultat; dessa resultat måste sedan tolkas i ett större sammanhang. Fullständig konsensus kommer därför aldrig att kunna uppnås, och är säkert heller inte eftersträvänsvärd eftersom den kritiska debatten behövs.

Eftersom vanligt förekommande antihypertensiva läkemedel ibland kan ge en negativ påverkan på glukosmetabolism, insulinkänslighet och lipidnivåer har det hävdats att man i valet mellan olika medel även måste ta hänsyn till dessa metabola bieffekter [6]. Denna påverkan förefaller vara knuten till faktorer såsom typ av läkemedel, dos, farmakokinetiska egenskaper, behandlingsduration samt möjligen även till individuella känslighetsfaktorer, t ex polymorfismer i ACE-genen vad gäller blodtryckseffekter [7].

Gamla och nya terapitraditioner

Efter en inledande fas med stöd för en icke-farmakologisk livsstilsintervention (viktning, motion, kostomläggning, m m) står läkaren ofta inför val av lämpliga antihypertensiva farmaka. På grund av metabola biverkningar har tidigare framför allt högdosbehandling med tiaziddiuretika (t ex 50 mg hydroklortiazid) samt oselektiva betareceptorblockerare ansetts vara mindre lämpliga alternativ vid typ 2-diabetes, biverkningar som dock minskar med lägre doser.

Det fanns därför i Sverige under

FAKTARUTA 1

Klinisk basal utredning av patienter med typ 2-diabetes

Anamnes: Familjär ansamling av kardiovaskulär sjukdom, sociala faktorer, livsstil, diabetesduration, kända komplikationer, övriga sjukdomar.

Status: Blodtryck liggande och stående, puls, vikt, längd, midja-stussmått.

Blodprov (fastande): B-glukos, S-lipider (totalkolesterol, LDL, HDL, triglycerider), S-kreatinin, S-urat.

Urinprov: U-glukos, U-protein, U-mikroalbuminuri.

EKG i vila

många år en trend – utan stöd av någon tyngre dokumentation i kliniska studier – att använda alternativa medel som spironolakton och loop-diuretika. Avsaknaden av mer omfattande kliniska studieresultat med morbiditets- och mortalitetsdata gällde länge även övriga läkemedelsgrupper inom detta farmakologiska område.

Under de senaste två åren har emellertid flera nya studier publicerats som kan bidra till ökade kunskaper om hur hypertoni-behandling vid typ 2-diabetes bättre skall kunna bedrivas evidensbaserat, även om randomiserade behandlingsstudier inte utgör hela underlaget för det som idag kallas evidensbaserad medicin. Trots att en del studier baserar sig på bristfällig studiedesign – t ex att de utgör »post-hoc»(efterhands)-analyser av subgrupper eller har haft annan primär målsättning än mätning av kardiovaskulära effekter – har kunskapsmassan ändå ökat högst påtagligt.

Detta har även influerat tre viktiga internationella dokument som tillkommit under det senaste året med nya riktlinjer om kardiovaskulär prevention, inklusive hypertoni-behandling, vid typ 2-diabetes [8-10].

Kombinationsbehandling för blodtryckskontroll

Enligt de reviderade nationella riktlinjerna för diabetes i Sverige, som kommenterades i Läkartidningen 38/99, skall antihypertensiv behandling

»insättas vid stigande blodtryck, och särskilt vid samtidig mikroalbuminuri. Individens ålder, aktuellt blodtryck och förändring i detta blir vägledande för när blodtrycksbehandling skall starta och var målet för uppnått blodtryck skall ligga. Om mikroalbuminuri saknas skall blodtrycksbehandling övervägas vid ett diastoliskt blodtryck >85 mm Hg och/eller ett systoliskt blodtryck >140 mm Hg.»

Strikt blodtryckskontroll vid typ 2-diabetes är därför utan tvivel målet, medan behandlingsvalet för att nå dit blir en i sammanhanget sekundär fråga. Enligt tidigare rekommendationer från USA [11] samt aktuella rekommendationer från WHO 1999 [8] bör blodtrycksmålet för typ 2-diabetiker sättas till <130/85 mm Hg för alla patienter som tål denna blodtrycksnivå utan att uppleva ortostatiska besvär.

Ett så ambitiöst blodtrycksmål kräver kombinationsbehandling med två eller flera läkemedel för majoriteten (mer än två tredjedelar) av patienterna, att döma av långtidsresultat hos hypertoner med typ 2-diabetes inom ramen för den stora brittiska behandlingsstudien United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Där randomiserades patienterna till skärpt blodtryckskontroll med målvärdet <150/85 mm Hg [12]. Medeltrycket vid baslinjen var 160/94 mm Hg.

I denna omskrivna studie hade den intensivt behandlade gruppen patienter (n=758) ett medelblodtryck på 144/82 mm Hg efter 8,4 års uppföljning, vilket var 10/5 mm Hg lägre tryck än i den mindre intensivt behandlade kontrollgruppen (n=390). Detta ledde till omfattande kliniska vinster avseende såväl mikrovaskulära slutmättningspunkter (-37 procent) som slaganfall (-44 procent) och diabetesrelaterad mortalitet (-32 procent), men ej signifikant avseende hjärtinfarkt (-21 procent) och totalmortalitet (-18 procent) [12].

Starka bevis även i HOT-studien

Liknande starka bevis för värdet av strikt blodtryckskontroll uppnåddes för 1 501 typ 2-diabetiker inom studien Hypertension Optimal Treatment (HOT), där man fann signifikant stegvis färre kardiovaskulära händelser hos patienter som randomiserats till diastoliskt målblodtryck under 90, 85 respektive 80 mm Hg [13], vilket som regel krävde kombinationsbehandling.

För att nå detta blodtrycksmål måste man således ha tillgång till flera olika antihypertensiva medel, och bland dem kunna välja alternativa kombinationer med farmakologisk synergism. Kombinationsbehandling medger ofta att man dessutom kan använda lägre doser av

enskilda medel, och därmed minska risken för biverkningar, vilket är ett problem vid monoterapi i högdos.

Flera farmaka har dokumentation idag

När det gäller valet av enskilda farmaka finns det idag ett antal randomiserade interventionsstudier (ett av flera underlag för evidensbaserad medicin) på vilka man grundar sina bedömningar. UKPDS visade inom den intensivt behandlade gruppen hypertoner likvärdig effekt av behandling med en ACE-hämmare (captopril 25–50 mg x 2/dagligen; n=400) och en beta-1-selektiv blockerare (atenolol 50–100 mg/dagligen; n=358) på alla makrovaskulära slutmättningspunkter samt utvecklingsgrad av retinopati [14].

Signifikant fler patienter på captopril än på atenolol fortsatte emellertid att ta sin medicin vid slutkontroll (78 procent mot 65 procent), medan fler patienter i atenololgruppen behövde tillägg med antidiabetiska läkemedel för kontroll av hyperglykemi efter åtta år (81 procent mot 71 procent). Detta kan ha berott på en signifikant större viktuppgång i atenololgruppen än i captoprilgruppen (3,4 kg mot 1,6 kg), något som kan ha påverkat graden av insulin-känslighet.

Frågan kvarstår därför i viss mån om huruvida preparatjämförelsen vad gäller kliniska effekter var rättvisande eller ej, eftersom övrig behandling skilde sig i grupperna.

Systolisk hypertoni hos äldre diabetiker

I den amerikanska studien Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) randomiserades äldre patienter med systolisk hypertoni till behandling med antingen tiaziddiuretisk terapi (klortalidon 12,5–25 mg/dag) eller placebo [15]. Studien visade att denna behandling hos subgruppen med 583 typ 2-diabetiker (12,3 procent av alla i studien) gav signifikant lägre insjuknande i icke-letalt slaganfall och hjärtinfarkt än i placebogruppen [15].

I en annan studie på samma typ av patienter över 60 år, Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR), behandlades efter randomisering till en terapi baserad på en kalciumantagonist av dihydropyridintyp (nitrendipin 10–40 mg/dagligen) – med möjligt tillägg av enalapril (5–20 mg/dagligen) och/eller hydroklortiazid (12,5–25 mg/dagligen) – eller placebo [16].

Efterhandsanalys

En efterhandsanalys beträffande 492 äldre typ 2-diabetiker med systolisk hypertoni (10,5 procent) i SYST-EUR har visat att behandling med nitrendipin

gav påtagliga vinster i jämförelse med placebo: räknat på totalmortalitet (-55 procent), icke-letalt slaganfall (-73 procent), kardiovaskulära händelser (-69 procent).

Detta gällde oavsett om nitrendipin använts i monoterapi (56 procent av aktivt behandlade patienter) eller i kombination med ACE-hämmaren enalapril (27 procent av dessa).

Man gjorde dessutom en jämförelse av resultaten från SHEP och SYST-EUR, där det framgick att typ 2-diabetiker i den sistnämnda studien föreföll ha en relativt sett större klinisk nytta av sin behandling jämfört med placebo än motsvarande relativa effekter i SHEP [16, sid 682], även om denna tolkning kan diskuteras.

Studier med nyare antihypertensiva läkemedel

Studierna Appropriate Blood Pressure Control (ABCD) [17] och Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [18] var till omfattningen mindre studier med annat primärt syfte (mäta utveckling av njurfunktion och grad av metabol kontroll) än att mäta effekter på kardiovaskulära händelser och mortalitet hos typ 2-diabetiker. Med reservation för studieupplägget enligt ovan kan anföras att ABCD visade att en ACE-hämmare (enalapril) föreföll bättre än en kalciumantagonist (nisoldipin) för att förhindra kardiovaskulära händelser, medan FACET visade dels att en ACE-hämmare (fosinopril) var bättre än en kalciumantagonist (amlodipin), dels att kombinationen av dessa medel var mest effektiv [18].

Beträffande såväl ABCD-studien som FACET har Lars Rydén, president i European Society of Cardiology (ESC), och medarbetare framfört att kardiella skyddseffekter av ACE-hämmare och betablockerare torde vara en mer realistisk förklaring till effektskillnaderna i de olika behandlingsgrupperna än en skadlig effekt av kalciumantagonister [19].

Studien Captopril Prevention Project (CAPP), slutligen, visar att en ACE-hämmarbaserad terapi (captopril 50–100 mg en eller två gånger dagligen; n=309) var bättre än konventionell behandling (hydroklortiazid 25 mg dagligen, bendroflumetiazid 2,5 mg dagligen, atenolol 50–100 mg dagligen, metoprolol 100–200 mg dagligen; n= 263) för att förhindra komplikationer till hypertoni vid typ 2-diabetes i form av letal och icke-letal hjärtinfarkt (-66 procent), alla letala händelser (-46 procent) samt alla kardiella händelser (-33) [20].

Detta gällde dock inte för slaganfall (+2 procent), vilket skulle kunna bero

ANNONS

FAKTARUTA 2

Praktiska riktlinjer för behandling av hypertoni hos patienter med typ 2-diabetes

- *Definiera ett blodtrycksmål tillsammans med patienten, vanligen <130–140/85 mm Hg för de patienter som tål detta och ej besväras av ortostatisk hypotension.*
- *Starta med en tids livsstilsbehandling i form av viktnedgång, kostomläggning, saltrestriktion, ökad motion och rökstopp – om blodtrycket ej kräver omedelbar trycksänkning med farmaka.*
- *Överväg lämplig antihypertensiv medikamentell tilläggsbehandling utifrån faktorer som ålder, organskada, tolerans, kostnader samt vetenskaplig dokumentation. För yngre och medelålders patienter bör metabolt neutrala startläkemedel prioriteras.*
- *Iakttäck absoluta eller relativa kontraindikationer för viss behandling – t ex hög ålder, malignitet eller preparatspecifika överkänslighetsreaktioner (se Fass).*
- *Prova olika vägar att nå blodtrycksmålet, vanligen kräver detta kombinationsbehandling med synergistiskt verkande läkemedel.*
- *Var beredd att ompröva behandling om denna ej leder till målet. Orsaken kan finnas hos antingen läkare (bristande tid och pedagogik), patient (bristande följsamhet), sjukdomen (biologisk resistens, sekundärhypertoni) eller läkemedlet (doser, duration, effekter, tolerabilitet).*
- *Se alltid blodtrycks kontroll som en delkomponent av en multipel riskfaktorbehandling. Kom ihåg att även bedöma och eventuellt behandla övriga riskfaktorer!*
- *Optimera behandlingen och ha tätare kontroller vid dålig blodtrycks- och metabolt kontroll eller tilltagande (mikro)albuminuri.*

på att blodtryckskontrollen i sig var något sämre i den captoprilbehandlade gruppen under studien [20].

Ett anmärkningsvärt faktum var att en captoprilbaserad behandling dessutom gav lägre incidens av typ 2-diabetes hos från början normoglykemiska hypertoniker, vilket framkom i en subanalys inom ramen för CAPPP [20]. Detta ligger väl i linje med tidigare svenska och utländska observationer av att captopril kan förbättra insulinkänsligheten hos många hypertoniker [21, 22], en faktor av sannolik betydelse för utveckling av glukosintolerans och manifest typ 2-diabetes.

ACE-hämmarnas specifika njurprotektiva effekter vid diabetes är i sig betydelsefulla, men kommenteras inte närmare här.

Många diabetiker i världens största hypertoni studie

Pågående interventionsstudier – främst Anti-hypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) i USA, världens största hypertoni studie – har inkluderat randomiserad behandling av ACE-hämmare, alfareceptorblockerare, kalciumantagonist och tiaziddiuretika till grupper av patienter med en kombination av hypertoni och typ 2-diabetes, sammanlagt ca 14 000 av totalt 40 000 ingående studiepatienter [23].

Anmärkningsvärt nog saknas emellertid en randomiserad grupp för behandling med selektiv beta-1-receptorblockerare. Denna studie är färdigrekryterad och blir klar först om några år, men kommer förhoppningsvis att kunna ge svar på hur dessa läkemedel influ-

erar metabola variabler samt vad detta betyder för utfall i kliniska händelser.

Stöd för terapival i olika studier

Ett försök till klinisk summering ger vid handen att ett flertal antihypertensiva läkemedel idag har en dokumentation talande för kardiovaskulär protektiv effekt, dokumenterad i randomiserade interventionsstudier, avseende hypertoni behandling i samband med typ 2-diabetes.

Exempel på sådana preparat är lågdostiazider, långverkande kalciumantagonister av dihydropyridintyp hos äldre diabetiker med systolisk hypertoni samt ACE-hämmare och beta-1-receptorblockerare hos medelålders typ 2-diabetiker utan njurpåverkan.

Värdet av strikt blodtrycks kontroll är dessutom huvudbudskapet i hypertoni delen av UKPDS [12], och för typ 2-diabetiker i HOT [13], vilket således kräver kombinationsbehandling med två eller flera läkemedel hos flertalet patienter. Denna inställning förefaller även att vara kostnadseffektiv att döma av hälsoekonomiska analyser i UKPDS [24].

Hur skall man bedöma tiazidernas roll?

Frågan om hur man skall bedöma tiazidernas roll vid typ 2-diabetes hänger ihop med hur man bedömer metabola effekter/biverkningar av antihypertensiva läkemedel, något som har intensivt debatterats under det senaste decenniet. Tiazider går således enligt ovan bra att använda hos äldre patienter med hypertoni och typ 2-diabetes [15], men ter sig

mer diskutabla hos medelålders patienter med denna bakgrund.

Ett motargument har varit de metabola rubbningar som åtföljer tiazidbehandling; dessa är dock dosberoende. I en färsk amerikansk observationsstudie hade medelålders hypertoni patienter (53 år) med typ 2-diabetes, vilka var hyperglykemiska under behandling samt stod på tiaziddiuretika, en signifikant ökad kardiovaskulär morbiditet under sex års uppföljning [25].

Tidigare svenska observationsstudier har talat för mindre effekter, men detta kan ha berott på avsaknad av hyperglykemi [26]. En ökad risk för bl a gikt och impotens är emellertid känd, och besvärande biverkningar av tiazider, där både medelålders och äldre typ 2-diabetiker löper en ökad risk. Kan man å andra sidan kombinera lågdostiazid med t ex ACE-hämmare eller angiotensin-II (AT₁)-receptorblockerare potentieras den blodtrycksänkande effekten medan metabola sideeffekter ofta minskar.

Här behövs dock mera klinisk dokumentation.

Samsyn i Europa och Sverige

Detta synsätt har stöd i de reviderade riktlinjerna för kardiovaskulär prevention, bl a vid typ 2-diabetes, som under 1998 och 1999 antagits av flera internationella organisationer [8-10], samt i de reviderade nationella riktlinjerna för diabetes i Sverige. I England har man på ett motsvarande sätt nyligen publicerat speciella riktlinjer för bedömning av risk hos diabetiker med hypertoni [27].

Man kan förvänta sig att uppmärksamheten på allmän riskfaktorkontroll, inklusive en skärpt blodtrycks kontroll [2], hos denna utsatta patientgrupp kommer att öka än mer i framtiden. Eftersom majoriteten av typ 2-diabetiker med hypertoni handläggs inom primärvården är det särskilt angeläget att allmänläkare engagerar sig i dessa frågor.

Data från Nationella diabetesregistret (NDR) kan komma att utgöra en värdefull hjälp för att följa utvecklingen av blodtrycks kontroll hos typ 2-diabetiker i landet, såväl i primärvård som på sjukhus.

Sammanfattning

Strikt blodtrycks kontroll har prioritet framför valet av medikamentell startterapi, men en individualiserad behandling bör ta hänsyn även till faktorer som tolerabilitet och risk för biverkningar (Faktaruta 2). Patientens ålder kan påverka läkemedelsvalet, beroende på dels att vissa biverkningar spelar olika stor roll i olika åldersgrupper, dels att

studier givit dokumentation inom definerade åldersgrupper.

Debatten om betydelsen av metaboliska sideeffekter av antihypertensiva läkemedel kommer att pågå länge än, men kombinationsbehandlingar förtar en del av denna problematik. I slutänden bör patient och läkare tillsammans komma fram till vilken behandling som bäst leder fram till målet: att förhindra kardiovaskulär sjukdom och död med bibehållen god livskvalitet.

Referenser

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. The Hypertension in Diabetes Study Group. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
2. Nilsson P. Diabetes and hypertension. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. Chapter 56. London: Blackwell Scientific Publications, 1997.
3. Lithell H, Berglund L. Behandling av insulinresistenta hypertoner svår balansgång. Metaboliskt neutrala läkemedel bör väljas. *Läkartidningen* 1998; 95: 1084-5.
4. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension. Concepts, potentials, and opportunities. *Hypertension* 1999; 33 (part II): 238-47.
5. Prevention of coronary risk in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Summary of recommendations. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
6. 1999 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
7. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80 suppl 2: S1-S29.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
10. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thisj L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999; 353: 611-6.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive pa-

tients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6.

14. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in diabetes patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-4.
15. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1999; 16: 219-27.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Peter Nilsson, Avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.

Summary

Treatment of hypertension in type 2 diabetes

Peter Nilsson

Läkartidningen 2000; 97: 568-72

The treatment of hypertension in type 2 diabetes is currently much in focus. The aim of this treatment is to prevent cardiovascular disease by reducing the mean blood pressure level to less than 140/85 mm Hg in all patients who do not experience orthostatic reactions. In most patients it seems as if the strict blood pressure control is more important for the prognosis than the choice made of specific drug therapy. Nevertheless, specific pharmacological properties may be of special importance for some patients. During the last few years several new randomised trials have increased our knowledge for an approach based on evidence-based medicine towards hypertension in type 2 diabetes.

These studies are summarised and discussed in this paper. Of particular importance is that normally a combination-therapy is needed in the vast majority of patients. Synergistic drugs should therefore be combined to achieve an optimal blood pressure control with a minimum of side effects.

Correspondence: Peter Nilsson, Dept of Internal Medicine, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.

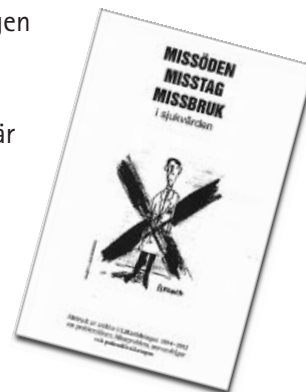
E-mail: Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade *Läkartidningen* 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 75 kronor.



Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex av "Missöden, misstag, missbruk"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker