

Nya läkemedel mot reumatoid artrit

Förbättrade behandlingsmöjligheter ställer nya krav på sjukvårdsorganisationen

SERIE Nya läkemedel vid reumatiska sjukdomar

Reumatoid artrit är en välkänd och vanlig sjukdom, som drabbar 0,5–1 procent av befolkningen i Sverige. Debuten med inflammation, svullnad och stelhet i perifera leder är ofta smygande, och den drabbade söker ofta först primärvårdsläkare eller läkare inom annan specialitet än reumatologi. Karakteristiskt vid detta möte är ofta inte bara symtomen från lederna, utan också en mycket påtaglig trötthet, som inte sällan utgör det mest besvärande symtomet.

Vad vi under senare år lärt oss alltmer om är att denna från början ofta odramatiska sjukdom kan ha mycket dramatiska konsekvenser både på relativt kort sikt (1–2 år), och framförallt på 10–20 års sikt. De leddestruktioner som så småningom blir mycket handikappande uppstår redan under de första 2–3 åren efter debut [1]. De perifera led-symtomen tillsammans med tröttheten gör att arbetsförmågan riskerar att minska mycket snabbt; i flera studier har så många som 40 procent av de drabbade som tidigare var fullt yrkesverksamma inte kunnat fortsätta sitt yrkesliv vid undersökning två år senare

Författare

LARS KLARESKOG

professor/överläkare, reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

INGIÄLD HAFSTRÖM,

docent/verksamhetschef, reumatologiska kliniken, Huddinge universitetssjukhus

TORE SAXNE

adjungerad professor/överläkare, reumatologkliniken, Universitetssjukhuset, Lund

PER-JOHAN HEDIN

verksamhetschef, reumatologkliniken, Falu lasarett.

Sammanfattat

- Under åren 1999 och 2000 introduceras fler nya läkemedel för behandling vid reumatoid artrit än på flera decennier.
- För att kunna tillvarata de förbättrade behandlingsmöjligheter som nu ges ställs en rad nya krav och förväntningar, inte bara på reumatologin utan också på många andra specialiteter.
- Samtidigt som nya läkemedel nu introduceras, har man också kunnat visa att kombinationer av »gamla» antireumatiska läkemedel, givna i högre doser och i tidigare fas av sjukdomen än vad som förut varit rutin, också har viktiga positiva effekter på sjukdomen.
- Sammantaget har detta gjort att en ny behandlingsstrategi nu utvecklas för patienter med reumatoid artrit. En första beskrivning av hur en sådan ny behandlingsstrategi kan se ut i praktiken har nyligen gjorts inom Svensk reumatologisk förening, i samråd med ledande reumatologer från andra delar av Europa.
- En första version av de nya behandlingsrekommendationerna presenteras här tillsammans med beskrivningen av ett för Sverige helt nytt uppföljningssystem av hur de nya läkemedlen bör utvärderas.

[2]. Det allvarligaste är dock långtids-effekterna, där inte bara handikapputvecklingen är betydande, utan där också en betydande överdödlighet föreligger, framförallt i ökad risk för hjärt-kärlsjuklighet, där dödligheten är mer än fördubblad hos patienter med reumatoid artrit [3].

Utvecklingen av läkemedel mot reumatoid artrit

Utvecklingen av läkemedel mot reumatoid artrit kan sägas ha genomgått mycket distinkta och olika faser: Under många år skedde läkemedelsutvecklingen – som vid de flesta andra sjukdomar – helt empiriskt. Nya läkemedel kunde utvecklas slumpmässigt, som vid insikten att antimalariaproylax hade positiva effekter mot reumatoid artrit. I andra fall utvecklades läkemedel, som salazopyrin och injicerbart guld, mot bakgrund av en patogenetisk hypotes som senare inte gick att bekräfta, men där läkemedlen ändå visade sig vara verksamma. I ytterligare andra fall prövades läkemedel som dämpar celledelning, och som ursprungligen använts vid cancer, för att

i lägre doser dämpa immunsystemets aktivitet vid reumatoid artrit. Detta senare är fallet för metotrexat, det i dag mest använda antireumatiska läkemedlet.

Det är dessa läkemedel, framtagna innan rationell läkemedelsutveckling mot sjukdomsframkallande immunreaktioner vid reumatoid artrit var möjlig, som fram till idag dominerat farmakoterapin mot reumatoid artrit. Icke desto mindre har flera av dessa läkemedel, framför allt metotrexat, både i korttids- och långtidsbehandling, bromsat sjukdomen på ett avgörande sätt. Mest effektiv är behandlingen om läkemedlet sätts in mycket tidigt i sjukdomsförloppet, men det har visats att det finns en nästan linjär relation mellan hur intensiv behandlingen med dessa läkemedel varit under en 10–15-årsperiod och hur hög handikappsgrad som därefter uppstått [4].

Det nya som hänt med dessa »gamla» läkemedel under senaste åren är att man alltmer börjat använda dem i kombination med varandra, och därmed uppnått ett ytterligare förbättrat resultat, samtidigt som man inte i något fall

helt lyckats bromsa sjukdomsutveckling och leddestruktion.

Under ett antal år har man väntat på introduktion av den nya generationens läkemedel, som bygger på kunskap om immunpatogenesen vid sjukdomen. Det är inom den gruppen som vi under det gångna året fått tillgång till flera nya läkemedel. De två viktigaste av dessa blockerar en molekyl, TNF- α (tumörnekrosfaktor α) som har en nyckelfunktion i patogenesen vid reumatoid artrit, och de två aktuella läkemedlen etanercept (Enbrel) och infliximab (Remicade) presenteras i en särskild artikel i serien.

Ytterligare ett nytt läkemedel är leflunomid (Arava), som är ett mer traditionellt läkemedel som utvecklats för att på ett nytt sätt hämma såväl celldelning (som pyrimidinhämmare) och produktion av vissa typer av cytokiner.

Den sista kategorin av nya läkemedel är de som benämns Cox-2-hämmare och som är mer selektiva än tidigare NSAID-preparat. Dessa läkemedel har visst företräde, framförallt på biverkningssidan där de ger mindre påverkan på magslemhinnan än vad som varit fallet med tidigare NSAID-läkemedel, men där å andra sidan förekomst av andra nya biverkningar inte kan uteslutas.

Slutligen vill vi i denna artikel också nämna ett läkemedel som under lång tid varit under utveckling i Sverige, och som haft en relativt stor försäljning på licensbas, nämligen Reumacon. Detta läkemedel är ännu ostuderat vad gäller exakta verkningsmekanismer, och även den kliniska dokumentationen har varit begränsad. Under det gångna året har för första gången data från en större kontrollerad jämförande klinisk studie presenterats också för detta läkemedel. Vi har ansett det vara av värde att också beskriva dessa resultat för ett idag oregistrerat läkemedel som Reumacon, mot bakgrund av dess relativt omfattande användning på licens, något som gör att många läkare kommer i kontakt med patienter som står på detta läkemedel.

Nya behandlingsprinciper

Grundläggande i behandlingen av reumatoid artrit är – nu som tidigare – tidig diagnos hos den läkare som först möter en patient med polyartrit och misstänkt reumatoid artrit. På bas av de kliniska fynden av en artrit i flera leder rekommenderas att patienten snarast remitteras till reumatolog och att patienten där får möjlighet till specialistbedömning inom ett fåtal veckor. Samtidigt som remiss skickas övervägs insättande av NSAID-preparat, som vid misstanke om ulkusbenägenhet kan utgöras av selektiv Cox-2-hämmare. Vid

konfirmering av diagnosen reumatoid artrit hos reumatolog insätts i de allra flesta fall immundämpande medicinering för att dämpa både akuta symtom och bromsa fortsatt vävnadsdestruktion och handikapputveckling. Det är utformningen av denna immundämpande behandling som just nu genomgår en stor förändring i och med att både nya läkemedel och nya kombinationer av gamla läkemedel befunnits kunna ge väsentligt förbättrade behandlingsresultat, och att denna mer aktiva behandling har större möjlighet att förhindra långsiktigt handikapp ju tidigare den sätts in.

Det måste dock sägas att aktiv inflammationsdämpning enligt principerna nedan har gynnsamma effekter och bör provas också hos patienter som haft sin sjukdom under lång tid

För att åstadkomma en samsyn inom reumatologin, både i Sverige och internationellt, vad gäller de nya behandlingsstrategier som blir möjliga med nya läkemedel och nya kombinationer av läkemedel, har under senaste året hållits en rad diskussionsmöten och konsensuskonferenser om farmakoterapi vid reumatoid artrit [5, 6]. Med syfte att underlätta implementeringen av de nya behandlingsmöjligheterna i klinisk praxis i Sverige samlades representanter för alla reumatologiska specialiteter i landet i slutet av januari i år, i Svensk reumatologisk förenings regi, och utarbetade en behandlingsrekommendation, avsedd att fungera både som ett stöd vid beslut om terapi till den enskilde patienten och som underlag för diskussion om den organisation och de resurser som reumatologivården behöver för att göra verklighet av de nya behandlingsmöjligheterna.

Nedan summeras i punktform och med några nyckelreferenser dels de viktigaste vetenskapliga underlagen för val av farmakoterapi vid reumatoid artrit, dels ett sammandrag av de nu aktuella behandlingsrekommendationerna som utarbetats i Svensk reumatologisk förenings regi.

Betonas skall här att också utarbetandet av nationella riktlinjer för behandling av reumatoid artrit i Socialstyrelsens regi befinner sig i ett slutstadium, och att vi räknar med att huvuddelen av de nu beskrivna riktlinjerna kommer att återfinnas också i Socialstyrelsens dokument.

De data som utgör grunden för de nya behandlingsprinciperna kan summeras som följer:

1. Övertygande data föreligger nu som visar att tidigt insatt immundämpande behandling, i första hand med metotrexat eller salazopyrin, men troligen också med andra immundämpande

läkemedel, har stor betydelse för att förhindra tidig leddestruktion, och troligen också mer långsiktig handikapputveckling [7].

2. Data har nyligen presenterats från flera studier, som visar att kombination av flera hittills tillgängliga antireumatiska läkemedel (metotrexat plus salazopyrin plus hydroxyklorokin/klorokin) har en väsentligt bättre effekt än vart och ett av läkemedlen givet ensamt, både vid tidig reumatoid artrit och vid mer avancerad sjukdom [7, 8].

3. Det mest använda preparatet, metotrexat, har visats kunna ges i väsentligt högre doser (nu upp till 20–25 mg/vecka) än vad som tidigare varit rutin, under förutsättning att man samtidigt ger biverkningsprofylax med folsyra och eventuellt ger läkemedlet parenteralt. Detta innebär att goda skäl finns för en betydligt snabbare och kraftigare dosökning av detta preparat än vad som varit regel tidigare [9].

4. Leflunomid har introducerats som ett preparat som i monoterapi är likvärdigt med relativt höga doser metotrexat, men med annorlunda biverkningsprofil än metotrexat [10].

5. TNF-hämmarna, etanercept (Enbrel) och infliximab (Remicade), har vid kliniska prövningar hos patienter som varit mycket aktivt sjuka i sin reumatoida artrit, trots optimal användning av övriga antireumatiska läkemedel, haft en mycket god effekt på upp till hälften av patienterna och en väsentlig effekt hos ytterligare 20 procent av dessa svårt sjuka patienter [11, 12]. Båda dessa läkemedel har visats hämma utvecklingen av broskdestruktion och i kombination med metotrexat (en studie med Remicade) visats helt kunna stoppa broskdestruktion hos en majoritet av patienter under de två år som den aktuella studien hittills redovisats [13].

6. Den första selektiva hämmaren av cyklooxygenas 2 (celecoxib, Celebra) har introducerats för användning som symtomdämpare och smärtdämpare vid reumatoid artrit, något som gör det möjligt att använda prostaglandinsynteshämmare hos patienter som på grund av ulkusbenägenhet inte tolererat tidigare NSAID-preparat. Dock finns inga data som säger att vare sig dessa specifika Cox-2-hämmare eller de traditionella och bredare NSAID-preparaten (som hämmar både Cox-1- och Cox-2-enzymen) kan påverka det långsiktiga sjukdomsförloppet eller vävnadsdestruktionen vid reumatoid artrit [14].

Mot bakgrund av denna dokumentation föreslogs således följande riktlinjer för behandling:

1. Vid nydebuterad reumatoid artrit, eller vid omvärdering av terapi hos patienter med mer etablerad sjukdom, bör

man vid aktiv sjukdom i första hand pröva metotrexat eller eventuellt sulfasalazin som monoterapi, och höja metotrexatdosen upp till 20 mg/vecka, med folsyraproylax. Denna terapi bör utvärderas efter cirka 2 månader efter uppnådd maximaldos och inom 3–4 månader efter terapistart. Som alternativ till metotrexat och sulfasalazin kan i särskilda fall injektionsguld eller vid lågaktiv sjukdom auranofin eller klorokin övervägas.

Om denna terapi inte är tillräckligt effektiv bör i de flesta fall en kombination av metotrexat, sulfasalazin och klorokin/hydroxyklorokin alternativt metotrexat plus cyklosporin prövas. Också denna terapi bör utvärderas efter maximalt 3–4 månader. Alternativ till sådan kombinationsterapi är monoterapi med leflunomid (Arava), där effekten kan utvärderas efter 2–3 månader.

Om inte dessa terapier är tillräckligt effektiva, bör TNF-blockad komma ifråga om inflammationsaktiviteten och/eller destruktionsstendensen bedöms vara hög. TNF-blockad kombineras i många fall med metotrexat. Effekten av TNF-blockad bör utvärderas inom 3–4 månader och behandlingen utsätts om inte tydliga och på förhand definierade terapimål då uppnåts.

Om sjukdomen är mycket svår och inflammationsaktiviteten hög också efter initial användning av metotrexat kan TNF-blockad insättas utan att annan kombinationsterapi prövats dessförinnan.

I många fall uppträder oacceptabla biverkningar vid ett, flera – och inte alltför sällan – samtliga hittills tillgängliga immundämpande läkemedel. Det är i detta skede som det oregistrerade preparatet Reumacon hittills haft en plats. Vi förväntar oss att TNF-blockad nu kommer att prövas i de flesta av dessa fall, men samtidigt kommer sannolikt fortfarande ett antal patienter att finnas kvar där inte heller de nya registrerade läkemedlen fungerar tillfredsställande.

En mer utförlig beskrivning av förväntad effekt och möjliga bieffekter ges i de olika beskrivningarna av de olika läkemedlen. Det måste dock sägas att samtliga de beskrivna läkemedlen har potentiellt allvarliga biverkningar och att de behandlade patienterna måste följas och kontrolleras noga och regelbundet, både med blodprovstagning och medelst personlig kontakt.

Organisatoriska konsekvenser av de nya riktlinjerna

För att kunna tillämpa de nya behandlingsmöjligheterna krävs att reumatologin förändras till att bli en

än »snabbare» mer akut behandlande och utvärderande verksamhet. Kontakten med primärvårdsläkare måste ske snabbt och utan långa väntetider; återbesök för kontroller av behandlingsresultat och biverkningar måste ske tätare och bli mer strukturerade. Inte minst viktigt blir detta i samband med utvärderingen av effekt och bieffekt av de TNF-blockerande läkemedlen (särskild artikel om detta i serien). Ett ytterligare krav ställs av det faktum att TNF-blockerarna måste ges parenteralt, i fallet etanercept subkutant (vilket är möjligt, men inte lätt för den ledsjuka patienten) eller, som i fallet infliximab, i form av intravenös infusion (på reumatologisk dagavdelning eller mottagning).

Det är alltså tydligt att behandlingsstrategierna med kombinationer av immundämpande och potentiellt biverkningsbemängda preparat måste skötas på specialistmottagningar med särskild kompetens för detta.

Under de gångna fem åren har en del av denna förändring i reumatologisk behandlingspolicy redan ägt rum – med följd att de reumatologiska mottagningarna fått ansvar för ett kraftigt ökat antal patienter med immundämpande behandling. I många fall – där antalet patienter på immundämpande behandling vuxit snabbt utan att någon motsvarande resursförstärkning har skett – har utvecklingen lett till långa väntetider och mycket hård belastning på personalen. När nu de nya läkemedlen kräver ytterligare insatser i form av infusionsmottagningar och ytterligare kontroller blir detta inte möjligt utan en utökning av resurserna till den reumatologiska öppenvården.

Att tillgängliga data från studierna av de aktuella behandlingsstrategierna så tydligt visar att dessa lönar sig, både för den enskilde patienten och sannolikt för samhällsekonomin, betyder att det vore felaktigt att inte nu prioritera en ökad reumatologisk öppenvård. För den reumatiskt sjuka är detta naturligtvis självklart; när nu äntligen bättre behandling börjar bli tillgänglig för denna tidigare så svårbehandlade sjukdom vore det orimligt att bristande flexibilitet och bristande resurser för hanterande av dessa läkemedel skulle förhindra behövande patienter över hela landet att få tillgång till de nya behandlingsmöjligheterna.

Ekonomiska och sjukvårdspolitiska konsekvenser

Reumatoid artrit är en allvarlig sjukdom för den drabbade. För samhället är den dyr, men kostnaderna är i stor utsträckning »indirekta», det vill säga de härrör till större delen från utgifter för sjukskrivning och förtidspensionering.

Av sjukvårdskostnaderna kommer i sin tur en mycket stor del från senkomplikationerna av sjukdomen i form av ortopediska operationer och för vården av patienter med svåra handikapp som resultatet av en under lång tid okontrollerad sjukdom. Den reumatologiska öppenvården och framför allt läkemedlen har fram till nu utgjort en mycket liten del av totalkostnaderna för sjukdomen [15].

Det är i detta sammanhang man måste se de ökade kostnaderna för sjukvården, men inte för samhället i sin helhet, som blir följderna av de nya behandlingsstrategierna. Dessa ökade kostnader kommer att gälla både utgifter för att utöka verksamheten vid reumatologiska specialistmottagningar (se ovan) och kostnader för själva läkemedlen. Läkemedelskostnaderna kommer naturligtvis att öka dramatiskt om man jämför med tidigare billiga mediciner – rimligt och riktigt om man ser till effekt och förutsätter den noggranna indikationsprövning som behandlingsanvisningarna ovan förutsätter. Det innebär att även om kostnaderna för TNF-blockerarna kommer att röra sig mellan 50 000 och 100 000 kr per år och patient, och upp till 5 000 patienter kan bli aktuella för behandling under de närmaste åren, så kommer kostnaderna för den kombinerade satsningen på reumatologisk sjukvård och läkemedel att fortfarande vara relativt begränsad, både i relation till samhällskostnad för sjukdomen och till andra läkemedel som inte har samma dramatiska effekter på en svår kronisk sjukdom, som ofta är fallet med de nya antireumatiska läkemedlen.

Problemet borde alltså inte alls vara att de nya läkemedlen är »dyra» eller att reumatologin »måste expandera». I stället borde vi gemensamt helhjärtat glädjas över att reumatikerna nu äntligen börjar få skörda frukterna av den biomedicinska forskningsansträngningen.

Förmågan att göra denna prioritering i praktiken, och på många håll i landet, är ett test på den svenska sjukvårdsorganisationens möjlighet att förändra den praktiska sjukvården vid medicinska genombrott, och därmed på förmågan att i praktiken genomföra den av Riksdagen och prioriteringsutredningen anvisade satsningen på kroniska allvarliga sjukdomar.

Referenser

1. Leeuwen MA, van Riswijk MH, van der Heijde DM, Meerman TE, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis; a prospective study during the first 3 years of dis-

ANNONS

- ease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 suppl 3: 26-30.
2. Fex E, Larsson BM, Nived K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998; 25: 44-50.
 3. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
 4. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley JT. Reduction in longterm disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-22.
 5. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford L, Emery P, Feldman M et al. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. Consensus statement. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: suppl 1: 1129-30.
 6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Combe B, Emery P, Kalden JR et al. Consensus statement on the initiation and continuation of TNF blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 504-5.
 7. Möttonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial Group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
 8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-91.
 9. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 5: 277-92.
 10. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. European leflunomide study group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
 11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial: Attract study group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
 12. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
 13. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair W, Smolen J, Furst D, Kalden J et al. 102-week clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a two year, randomized, controlled, phase three trial of infliximab (Remicade) in patients with active RA despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 2000; 43 suppl 9: 1216.
 14. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-11.
 15. Blomqvist P, Feltelius N, Ekblom A, Klareskog L. Drug prescriptions, costs, and adverse drug reactions. *J Rheumatol* 2000; 27: 1171-7.

Summary

New medications for rheumatoid arthritis; improved treatment options place new demands on health care organizations

Lars Klareskog, Ingiöld Hafström, Tore Saxne, Per-Johan Hedin

Läkartidningen 2000; 97: 5628-32.

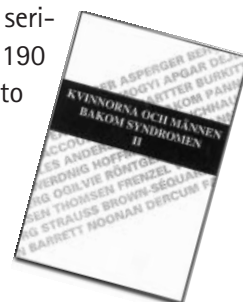
During the present year more new drugs will be introduced for the treatment of rheumatoid arthritis than have been for several decades. In order to make the widening range of therapeutic options truly available in daily clinical care, certain changes will be required in the organization of treatment resources for rheumatic patients.

Several articles in the present issue of *Läkartidningen* describe the new drugs. Besides introducing these new drugs, it is shown that combinations of »old« antirheumatic drugs (DMARD's) given in high doses and in an earlier phase of disease than previously also exert positive effects on disease course. Taken together, new strategies have been developed for the treatment of patients with RA. One such strategy, endorsed by the Swedish Rheumatology Association, is described in this paper, together with a description of a new national surveillance system for the new drugs.

Correspondence: Lars Klareskog, Dept of Rheumatology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

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

Denna nya 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).



Männen och kvinnorna bakom syndromen

Beställer härmed.....ex av boken

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

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

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker