

**Björn Wettermark**, apotekare, Huddinge Universitetssjukhus, statistikansvarig apotekare Stockholms läns landsting, ledamot av LÄKSAKs expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar i Stockholms läns landsting

**Paul Hjemdahl**, professor i klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset, ordförande LÄKSAKs expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar i Stockholms läns landsting (*Paul.Hjemdahl@ks.se*)

## Har vi råd med en bra kolesterolsänkande behandling?

### Budgetunderlag för behovsbaserade statinkostnader i Stockholms län

■ Arteriosklerotisk hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste underliggande orsaken till död i Sverige. Kolesterol är en väl etablerad riskfaktor för bland annat hjärtinfarkt, och förhöjda kolesterolhalter är vanligt förekommande; medelvärdet för S-kolesterol i Sveriges befolkning är 5,9 mmol/l för både män och kvinnor [1], varför livsstilsmodifikation och i många fall även farmakologisk behandling är aktuell för många svenskar. Kolesterolssänkande behandling med statiner sänker kolesterolhalterna effektivt, och behandling med vissa statiner har visats medföra en cirka 30-procentig relativ reduktion av risken för hjärtinfarkt i olika patientpopulationer [2, 3]. Det råder internationell konsensus om värdet av statinbehandling hos patienter med höga kolesterolvärden och risk för arteriosklerotiska sjukdomsmanifestationer [4-7], men däremot inte om gränsvärden och risknivåer för farmakologisk behandling (se nedan). Riktlinjerna väger vanligen in patientens »absoluta« risk för en kardiovaskulär händelse genom att ta hänsyn till övriga riskfaktorer (manifestationer av ateroskleros, diabetes, hypertoni, rökning, herediterat m m) när indikationen för behandling bestäms. Detta ökar träffsäkerheten i behandlingen, så att de patienter som har störst nytta av behandlingen verkligen får den.

Simvastatin och/eller pravastatin har visats reducera morbiditet och mortalitet i primär- [8] och/eller sekundärpreventiva studier [9-11]. Även lovastatin (inte registrerat i Sverige) har visat primärpreventiv effekt [12]. Dessa studier har legat till grund för de nya rekommendationer som utfärdades av Läke-medelsverket 1999 [13]. I riktlinjerna poängteras betydelsen av att behandla patienter med manifest arteriosklerotisk sjukdom, men man lyfter också fram en ny stor patientgrupp (diabetiker) som bör få behandling med statiner (Fakta 1). Ett multifaktoriellt synsätt på riskbedömningen betonas, men värdet av HDL-kolesterol (high density lipoproteins) tonas ned i dessa riktlinjer. Behandlingsmålen avseende lipidnivåer bör enligt Läke-medelsverket vara »5-3-2«, det vill säga totalt kolesterol  $\leq 5$  mmol/l, LDL-kolesterol (low density lipoproteins)  $\leq 3$  mmol/l och triglycerider  $\leq 2$  mmol/l. Indikation för farmakologisk behandling föreligger när icke-farmakologiska åtgärder inte räcker för att uppnå målen.

Figur 1 visar kostnadsutvecklingen för hjärt-kärlläkemedel

#### SAMMANFATTAT

Utifrån Läke-medelsverkets rekommendationer 1999 har vi inventerat antalet individer i gruppen »sekundärprevention« <75 år i Stockholms län, för att uppskatta vad en behovsbaserad budgetering av kostnader för statinbehandling skulle innebära om riktlinjerna följdes.

Statinkostnaden i Stockholm år 2000 var 175 Mkr, varav 144 Mkr avsåg patienter <75 år. Om alla i gruppen »sekundärprevention« <75 år skulle behandlas borde man budgetera cirka 450 Mkr. Till detta kommer patienter  $\geq 75$  år samt vissa individer i gruppen »primärprevention« med hög risk för hjärt-kärlkomplikationer. Således föreligger idag en klar underbehandling.

Mot denna bakgrund diskuteras prioriteringsfrågor och behovet av hälsoekonomiskt tänkande vid val av behandling, val av individer för behandling och uppföljning av behandlingen.

Genomgripande medicinska och hälsoekonomiska analyser samt en behovsbaserad budgetering av läke-medelskostnaderna är viktiga verktyg för att uppnå en rationell användning av statiner. Beslutsfattare måste uppmärksammas på ekonomiska konsekvenser av de medicinska behoven.

i Stockholms läns landsting under de senaste åren. År 2000 var kostnaden för lipidsänkande läkemedel 187 Mkr, varav statinerna stod för knappt 95 procent (175 Mkr). Statiner är en av de läkemedelsgrupper vars kostnader ökar snabbast i landstinget (33 procent ökning från 1999 till 2000) [14], varför diskussioner om kostnadsutveckling och prioriteringar av resursanvändning i en ansträngd sjukvårdsekonomi ofta berör dessa läkemedel. De som ansvarar för läkemedelsbudgeten önskar att kostnaderna skall minska snarare än öka. Medicinska övervä-

## II Fakta 1

### Riskgrupper enligt Läkemedelsverkets riktlinjer

Rekommendationerna är att främst behandla patienter i kategorierna »Sekundärprevention« och familjära dyslipidemier samt att vara återhållsam med behandling vid åldrar  $\geq 75$  år.

#### »Sekundärprevention«/högrisk

- Individer som genomgått hjärtinfarkt med hyperlipidemi.
- Övriga individer med hyperlipidemi samt manifest kranskärlsjukdom eller annan aterosklerotisk kärlsjukdom, till exempel perifer kärlsjukdom eller slaganfall/TIA (transitoriska ischemiska attacker).
- Individer med diabetes mellitus typ 2 och hyperlipidemi.
- Individer med njursjukdom och hyperlipidemi.

#### Primärprevention

- Individer med familjär hyperkolesterolemi respektive familjär kombinerad hyperlipidemi.
- Individer med kolesterol  $> 5$  mmol/l i kombination med hypertoni, rökning och/eller övervikt.
- Individer med kolesterol som enda riskfaktor (S-kolesterol  $> 5$  mmol/l).

ganden måste dock ha en stor tyngd i denna diskussion. Rimligen bör man inventera patienternas behov och budgetera utgifter för olika läkemedel efter behoven, i stället för att – som nu oftast är fallet – räkna fram en förväntad kostnad baserat på föregående års statistik. Eftersom läkemedlen numera är en »produktionsfaktor« i sjukvården bör man således planera för medicinskt och ekonomiskt god läkemedelsanvändning, som även innefattar ökade utgifter för läkemedel som gör stor nytta.

Nyttan med lipidsänkande statinbehandling har bekräftats i flera stora kliniska studier. Hur stora resurser bör avsättas för sådan behandling? Hälsoekonomiska analyser av 4S-studien har visat att sekundärprevention är kostnadseffektiv, det vill säga att kostnaden per vunnet levnadsår är låg [15]. Enligt Läkemedelsverket är troligen även primärprevention med statiner kostnadseffektiv för personer som löper stor risk för hjärt-kärlsjukdom [13]. Förutom kostnadseffektivitetsperspektivet finns även perspektivet att prioritera användningen av begränsade resurser inom patientkategorin (vertikal prioritering) eller mellan patientkategorier (horisontell prioritering).

Denna utredning syftar till att utifrån tillgängliga epidemiologiska data skapa ett underlag för bedömning av om under- eller överbehandling med statiner föreligger idag samt att skapa ett underlag för en prioriteringsdiskussion och budgetering efter medicinska behov. I första hand försöker vi, för Stockholms läns landsting, överblicka konsekvenserna av att fullt ut tillämpa Läkemedelsverkets rekommendationer [13], det vill säga våra gällande riktlinjer för behandling. Därutöver vill vi stimulera till en diskussion om vad som kan vara väl motiverade kostnader för statiner i landstinget på basen av olika riktlinjer. Vi gör dock ingen hälsoekonomisk analys av kostnadseffektiviteten i statinbehandling, utan har mer perspektivet hur kostnader kan/bör prioriteras inom givna ramar.

## II Metod

Arbetet har utgått från Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av hyperlipidemi (Fakta 1) [13]. En förenklad modell har använts, med analysen begränsad till totalt kolesterol och statiner, eftersom det är det dominerande problemet.

En behovsbaserad beräkning av läkemedelskostnaden

förutsätter tillgång till statistik över antalet individer som är aktuella för läkemedelsbehandling. Sådana uppgifter saknas idag i vården, i synnerhet för diagnoser som behandlas i öppen vård. Vi har därför gjort approximeringar som baseras på data från Epidemiologiskt centrum (Socialstyrelsen), lokala epidemiologiska studier samt publicerad litteratur. Lokala data har bland annat hämtats från Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP-studien) [16], Sollentunaprojektet [17, 18], det primärpreventiva projektet »Hjärtat på Södermalm« [19] och Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS) [20, 21]. Nationella epidemiologiska data har bland annat hämtats från ULF-undersökningarna [22] och Socialstyrelsens nationella riktlinjer för kranskärlssjukdom [23], slaganfall [24] och diabetes [25], Socialstyrelsens medicinska faktadatabas [26] samt en nyligen presenterad rapport från Epidemiologiskt centrum om lipidsänkande läkemedel till kranskärlsjuka [27]. Data har kompletterats med information från olika experter och har använts för att uppskatta prevalensen av hyperkolesterolemi i olika riskgrupper i Stockholms läns landsting. Vi har korregerat för komorbiditet för att undvika att patienter dubbelräknas i olika kategorier. Underlag i form av tabeller finns tillgängliga på nätet ([www.janusinfo.org](http://www.janusinfo.org)).

Det teoretiska antalet individer i respektive riskgrupp enligt Fakta 1 har i första hand beräknats för individer  $< 75$  år, då Läkemedelsverket anger att dokumentation saknas över statinernas effekter hos äldre. Vi har i vissa fall även försökt skatta hur många individer  $\geq 75$  år som kan vara aktuella för behandling. Läkemedelskostnaden för respektive riskgrupp har beräknats, dels utifrån de doser som använts i de stora kliniska studierna, dels utifrån faktiskt förskrivna doser (»prescribed daily doses«; PDD) enligt stickprovet i »diagnos-receptundersökningen« [14]. För simvastatin är den av WHO definierade dygnsdosen (DDD) 15 mg, medan PDD i Sverige var 17 mg, och en medeldos av 27 mg användes i 4S-studien [9]. För pravastatin är DDD 20 mg, medan PDD var 26 mg, och 40 mg var den dos som gavs i samtliga pravastatinstudier [8, 10, 11]. Vid beräkning av kostnaderna för läkemedelsbehandling har vi använt Apoteket ABs prislista, januari 2001. Om man utgår från PDD blir kostnaden för ett års behandling 4 021 kr med simvastatin och 3 761 kr med pravastatin. Om man utgår från doserna i studierna, vilka bör vara måldoserna, blir kostnaden 4 827 kr/år för simvastatin och 5 315 kr/år för pravastatin. De senare kostnaderna ligger till grund för beräkningarna i Tabell I.

## II Resultat

### Beräkning av antalet individer i respektive riskgrupp

**1a. Individer som haft hjärtinfarkt med hyperlipidemi:** Enligt Epidemiologiskt centrum infarktregister är antalet idag levande individer  $< 75$  år som haft hjärtinfarkt i länet knappt 16 000. SHEEP-studien [16] visar att cirka 85 procent av patienter med kranskärlssjukdom har totalt kolesterol  $> 5,0$  mmol/l, varför antalet individer som är aktuella för behandling torde uppgå till cirka 14 000.

### 1b. Övriga individer med manifest kranskärlssjukdom eller annan aterosklerotisk kärlsjukdom och hyperlipidemi:

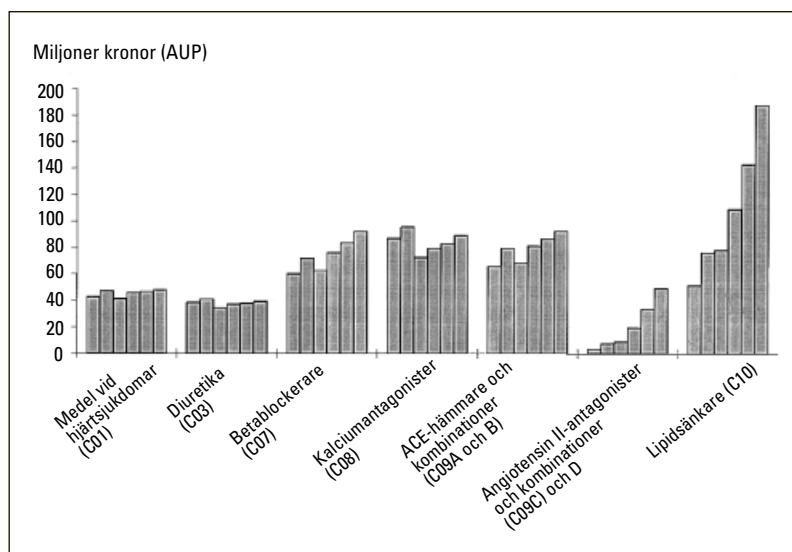
*Angina pectoris:* Den exakta prevalensen av angina pectoris är osäker på grund av variationer i kön, ålder, socioekonomisk status och känd kranskärlssjukdom i olika studier. Socialstyrelsens »State of the Art – angina pectoris« [26] redovisar prevalenssiffror från flera stora svenska och utländska studier. Från Tiersundersökningarna anges till exempel prevalensen i åldersgruppen 65–74 år till 6,0 procent för män och 4,5 procent för kvinnor [28]. Prevalensen av kranskärlssjukdom, baserat på data från patientregistret, dödsorsaksregistret

**Annons**

**Annons**

**Annons**

**Annons**



**Figur 1.** Försäljningen av de viktigaste grupperna av hjärt-kärlläkemedel i Stockholms läns landsting åren 1995–2000. De flesta ATC-grupperna ligger relativt stabilt, medan lipidsänkande läkemedel och angiotensinreceptorantagonisterna ökar kraftigt. År 2000 såldes i landstinget lipidsänkare för 187 Mkr, varav 175 Mkr avsåg statiner. Cirka 80 procent av denna förskrivning var till patienter <75 år, och de förskrivna doseringarna var väsentligt lägre än de doseringar som dokumenterats i morbiditetsstudier. AUP = Apoteket ABs utförsäljningspriser.

och kvalitetsregistren för revaskularisering, uppskattades av Epidemiologiskt centrum till 5,2 procent för män och 2,2 procent för kvinnor i åldrarna 35–74 år [27]. Socialstyrelsens prevalenssiffror innebär troligen en underskattning, enär registren inte är heltäckande och utgår från slutenvärden. Det finns således en osäkerhet i skattningen. Antalet individer <75 år med angina pectoris i Stockholms läns landsting torde enligt våra uppskattningar vara minst 40 000. Enligt SHEEP har cirka 85 procent hyperlipidemi. Detta stöds av APSIS [21], som fann att 92 procent av patienter med stabil angina pectoris hade total kolesterol >5,0 mmol/l (51 procent hade >6,5 och 16 procent >7,8 mmol/l) och 94 procent hade LDL >3,0 mmol/l [Claes Held, Danderyd, pers medd, 2000]. Således kan antalet anginapatienter aktuella för behandling uppgå till cirka 35 000. Kanske 6 000 av dessa är inräknade i kategorin postinfarktpatienter – 16 procent av patienterna i APSIS hade haft en hjärtinfarkt [21], varför gruppen blir cirka 29 000 patienter.

**Perifer arterosklerotisk kärlsjukdom:** Vi har inte kunnat uppbära någon officiell statistik över prevalensen av perifer arterosklerotisk kärlsjukdom i Stockholms läns landsting eller i landet. Detta hänger samman med oklara definitioner och ofullständig registrering. Prevalensen är starkt beroende av ålder, kön och kriterier för diagnos. De svårast sjuka patienterna, med kritisk ischemi, är aktuella för kirurgisk intervention. De med symtom på claudicatio intermittens (enligt kliniska kriterier eller till exempel en »Rose-enkät«) är betydligt flera. De som har tecken på nedsatt perifer cirkulation (även asymtomatisk sådan) kan identifieras med enkla blodtrycksmätningar och bestämning av ankel-brachialis-index (ABI) och är troligen cirka 3–5 gånger fler än dem med claudicatio intermittens.

Incidensen av kritisk ischemi är cirka 0,05–0,1 procent av befolkningen årligen, vilket för Stockholms läns landsting skulle innebära cirka 2 000 individer [J Swedenborg, Stockholm, pers medd, 2000]. Prevalensen av claudicatio intermittens har i studier från 1970-talet och framåt varit 1–2 procent i åldersgruppen 40–59 år [29]. Troligen är prevalensen av symtomatisk perifer artärsjukdom i Stockholms län 2–3 procent i 40–75 års ålder, vilket motsvarar 15 000–20 000 individer. Cirka 30 procent av dem har manifest kranskärlssjukdom [29], varför gruppen med symtomatisk benartärsjukdom utan hjärtinfarkt eller angina pectoris kan omfatta cirka 12 000 individer.

Perifer kärlsjukdom är inte starkt associerat med förhöjda

S-kolesterolnivåer; lågt HDL-kolesterol och förhöjda triglyceridnivåer är desto vanligare [30]. Vår inventering av hyperkolesterolemi i befolkningen talar för att cirka 60 procent i åldrarna 40–75 år har S-kolesterol >5,0 mmol/l. Om vi utgår från att patienterna med symtomatisk benartärsjukdom har en något högre frekvens av förhöjt S-kolesterol (och dessutom ofta andra lipidrubbnings) bör patienter aktuella för statinbehandling i denna kategori kunna bli cirka 8 000 individer.

**Slaganfall/TIA:** Beträffande slaganfall och TIA har vi inte haft tillgång till länsspecifika siffror på morbiditet, varför vi har extrapolerat från nationella siffror [24] [Bo Norrving, Lund, pers medd, 2000]. Cirka 100 000 svenskar har haft slaganfall. Medelåldern är 75 år och cirka 85 procent är ischemiska slaganfall, varför det i Stockholms läns landsting (cirka en femtedel av befolkningen) kan röra sig om cirka 8 500 patienter <75 år. Till detta kommer en uppskattad prevalens av TIA om cirka 8 000 (4 000 <75 år) i Stockholms län. Således kan det finnas fler än 12 000 patienter med slaganfall/TIA under 75 års ålder i länet. Slaganfall är mindre starkt relaterat till hyperlipidemi än andra aterosklerotiska tillstånd [Bo Norrving, Lund, pers medd, 2000]. Om en tredjedel även finns i kategorierna ovan och hälften har förhöjda kolesterolhalter kan de med slaganfall/TIA och trolig indikation för statinbehandling i Stockholms läns landsting skattas till cirka 4 000. Siffran är dock osäker.

**1c. Individer med diabetes mellitus typ 2 och hyperlipidemi:** Prevalensen av diabetes ökar kontinuerligt och är nu i Sverige cirka 3–4 procent av befolkningen. SHEEP [16] visar att prevalensen ökar från 3 procent bland 45–50-åringarna till 12 procent bland 66–70-åringar. ULF [22] visar en prevalens mellan 5,0 och 7,3 procent. Hos 60-åringar i Stockholms läns landsting fann man en diabetesprevalens på 20 procent för män och 10 procent för kvinnor [31]. I Sollentunaprojektet hade 12 procent av män och 6 procent av kvinnor i åldrarna 15–60 år blodglukos >6,7 mmol/l [17, 18]. I APSIS hade 8 procent av patienterna med stabil angina pectoris (medelålder 60 år) diabetes [20]. Ungefär 20 procent av patienter med hjärtinfarkt har diabetes [32]. Förekomsten av hyperlipidemi hos diabetespatienter skattas till cirka 75 procent i SHEEP [16] och andra studier [33]. Räknet på en genomsnittlig prevalens om 6 procent torde antalet typ 2-diabetiker i länet <75 år vara minst 50 000; samtidig hyperlipidemi torde föreligga hos minst 38 000. Om 10 000 ingår i kategorierna ovan bidrar

**Tabell I.** Prevalens av tänkbara indikationer för statinbehandling, samt beräknad läkemedelskostnad för sådan behandling i Stockholms läns landsting, baserat på de doseringar som dokumenterats i morbiditets- och mortalitetsstudierna. Om man utgår från faktiskt förskrivna doser, PDD (prescribed daily doses), blir kostnaderna 20–30 procent lägre.

Riskgrupper med hyperlipidemi	Antal individer	Aktuella för läkemedelsbehandling	Läkemedelskostnad (Mkr)	Kommentar
<i>Sekundär prevention (hög risk enligt Läkemedelsverket)</i>				
1a) hjärtinfarkt (<75 år)	14 000	12 500	60–65	Ytterligare cirka 3 000 patienter >75 år (12–15 Mkr?).
1b) Manifest aterosklerotisk kärlsjukdom – Angina pectoris (<75 år*)	29 000	26 000	125–135	Inkluderar revaskulariserade patienter. Ytterligare 6–11 000 patienter >75 år (30–60 Mkr?).
– Perifer artärsjukdom (<75 år)*	8 000	7 000	35–40	Prevalensen ökar starkt över 75 års ålder.
– Slaganfall/TIA (<75 år)*	4 000	3 500	15–20	Prevalensen ökar starkt över 75 års ålder.
1c) Diabetes mellitus typ 2 (<75 år*)	28 000	25 000	120–135	Prevalensen ökar starkt över 75 års ålder.
<i>Primär prevention</i>				
2a) Familjära hyperlipidemier	10 000	10 000	50–55	Kräver farmakologisk behandling, ofta med höga doser av läkemedel och/eller flera läkemedel. Därför blir kostnaden högre än den angivna (100 Mkr??).
<b>Totalt »högrisk« (1a–c + 2a)</b>	<b>93 000</b>	<b>84 000</b>	<b>405–450</b>	<b>Till detta kommer patienter &gt;75 år! Med nuvarande förskrivningsmönster motsvarar detta ytterligare cirka 110 Mkr</b>
2b) Hypertoni + S-kolesterol >6,5 (<75 år)*	55 000	50 000	240–270	Kanske hälften av denna grupp får behandling??
2c) Enbart S-kolesterol >6,5 (<75 år*)	85 000	75 000	360–405	Övriga riskfaktorer (rökning, hereditet, HDL-nivåer, ålder m m) torde avgöra indikationen i individuella fall. Kanske 20 procent av denna grupp får behandling??
Tänkbara ytterligare individer (<75 år)		40 000	200–220	Denna tänkbara siffra inkluderar 50 procent av 2b och 20 procent av 2c, vilka av behandlande läkare kan bedömas vara i behov av farmakologisk behandling. Kostnaden ökar väsentligt med patienter >75 år.

\* Korrigerat för patienter som redan är inräknade i kategorierna ovan.

denna målgrupp med cirka 28 000 individer. Inkluderas individer  $\geq 75$  år ökar siffran till bortåt 40 000.

**2a. Individer med familjär hyperkolesterolemi eller familjär kombinerad hyperlipidemi:** Prevalensen familjär hyperkolesterolemi uppskattas till 1/500–1/350, och prevalensen familjär kombinerad hyperlipidemi uppskattas till mellan 1/250 och 1/175 [Mats Eriksson, Huddinge, pers medd, 2000]. Antalet individer med dessa sjukdomar under 75 år i Stockholms läns landsting uppgår därmed teoretiskt till cirka 10 000. Vi saknar data på prevalens av ovannämnd komorbiditet, men dessa individer behöver å andra sidan särskilt intensiv behandling, varför behandlingskosten blir högre än normalt.

**2b. Individer <75 år med kolesterol >6,5 mmol/l i kombination med hypertoni:** Uppskattning av förekomsten av hypertoni va-

rierar. I riskfaktorscreeningen av 60-åringar i Stockholms läns landsting angavs prevalensen diastoliskt blodtryck >90 mm Hg till 19 procent för kvinnor och 38 procent för män [31]. I Södermalmsprojektet var prevalensen bland 40-åringarna 5,5 procent för kvinnor respektive 13 procent för män [19]. ULF anger en hypertoni-prevalens av 7,4 procent för män och 6,1 procent för kvinnor 16–84 år [22]. Aktuellt underlag talar för att vi har cirka 100 000 hypertoniker i Stockholms läns landsting <75 år. Enligt SHEEP har drygt 80 procent av dessa även hyperkolesterolemi [16]. Antalet individer med båda riskfaktorerna skulle därmed kunna uppgå till 80 000. I Sollentunaprojektet förelåg kombinationen hypertoni och S-kolesterol >6,5 mmol/l hos 22 procent av männen respektive 17 procent av kvinnorna [17], vilket för Stockholms läns landsting skulle motsvara cirka 135 000 individer. I våra beräkningar har antalet individer med hypertoni och hy-

**Tabell II.** Jämförelse av primär- och sekundärpreventiva studier med statiner. Risknivån hos de behandlade avgör kostnaden för att förhindra en hjärtdöd eller hjärtinfarkt (=händelse). RRR = relativ riskreduktion (avseende hjärtdöd eller icke-fatal hjärtinfarkt); ARR = absolut riskreduktion (fem år); NNT = »number needed to treat» (fem år) för att förhindra en hjärtdöd eller en icke-fatal hjärtinfarkt. Läkemedelskostnaderna för att förhindra en sådan händelse är beräknade efter medeldoseringarna i studierna, vilka anges i kommentaren. Studierna har baserats på cirka 5 års behandling (antal patienter och studiens medianuppföljningstid är noterade under studiens namn), varför vi valt fem års behandling. Medelåldrarna i studierna var 55–61 år. TC = total kolesterol; LDL = LDL-kolesterol; HDL = HDL-kolesterol; DM = diabetes mellitus; HT = hypertoni; ASA = acetylsalicylsyra.

Studie	Riskenivå i placebogruppen (% med event/år)*	RRR (%)	ARR (%/5 år)	NNT 5 år (n)	Läkemedelskostnad per förhindrad händelse (tkr)	Kommentar
<i>Sekundärpreventiva studier</i>						
4S [9] (n=4 444; 5,4 år)	3,8	40	7,6	13	314**	Simvastatin (27 mg/dag); 81 procent män TC 6,8; LDL 4,9; HDL 1,5 mmol/l 5 procent DM, 26 procent HT, 37 procent ASA
CARE [10] (n=4 159; 5,0 år)	2,6	24	3,0	33	877**	Pravastatin (40 mg/dag); 86 procent män TC 5,4; LDL 3,6; HDL 1,0 mmol/l 14 procent DM, 43 procent HT, 83 procent ASA
LIPID [11] (n=9 014; 6,1 år)	2,6	24	3,1	32	850**	Pravastatin (40 mg/dag); 83 procent män TC 5,7; LDL 3,9; HDL 1,0 mmol/l 9 procent DM, 42 procent HT, 83 procent ASA
<i>Primärpreventiva studier</i>						
WOSCOPS [8] (n=6 596; 4,9 år)	1,4	33	2,3	43	1 143*	Pravastatin (40 mg/dag); 100 procent män TC 7,0; LDL 5,0; HDL 1,1 mmol/l 1 procent DM, 16 procent HT, ASA
AFCAPS/TextCAPS [12] (n=6 605; 5,2 år)	1,1	40	2,2	45	1 207**	Lovastatin (30 mg/dag); 83 procent män TC 5,7; LDL 3,9; HDL 1,0 mmol/l 3 procent DM, 22 procent HT, 17 procent ASA

\* Rapporteringen av definitionerna av icke-fatal hjärtinfarkt skiljer sig mellan studierna. För 4S och WOSCOPS har vi endast inkluderat säkerställd hjärtinfarkt (ej troliga eller tysta infarkter), för att öka jämförbarheten med de övriga studierna.

\*\* Simvastatin 27 mg/dygn = 4 827 kr/år; pravastatin 40 mg/dygn = 5 315 kr/år

\*\*\* Lovastatin är inte registrerat i Sverige, men snarlikt simvastatin. Fiktiv (baserat på simvastatinpriser) kostnad = 5 363 kr/år för 30 mg/dag.

perlipidemi uppskattats till medelvärdet 100 000, varav cirka 20 procent även har diabetes [16] och därmed redan omfattas i beräkningarna. Bland patienter med kranskärslsjukdom har ungefär 25 procent hypertoni [20], motsvarande ytterligare 15 000 patienter. Eftersom hypertoni är vanligt hos patienter med både slaganfall och perifer artärsjukdom skattar vi att hälften av dessa har hypertoni, vilket skulle motsvara 7 500 individer. Således kan drygt 55 000 individer med hypertoni utan ovan nämnd komorbiditet vara aktuella för behandling.

**2c. Individer <75 år med S-kolesterol >6,5 mmol/l som enda riskfaktor:** I studien av 60-åringar i Stockholms län fann man S-kolesterol >6,5 mmol/l hos 35 procent av kvinnor och 24 procent av män [31]. Sollentunaprojektet angav prevalensen 29 procent för män och 27 procent för kvinnor [17]. Räknat utifrån prevalensen 25 procent i befolkningen 40–75 år fås 170 000 individer. Av dessa har kanske hälften hypertoni eller annan komorbiditet, varför antalet individer i denna kategori som skulle kunna vara aktuella för behandling kan vara cirka 85 000.

### Beräkning av läkemedelskostnad

Med kostförändringar uppnås på lång sikt tillfredsställande kolesterolförening endast hos 10–15 procent av individerna [23, 34]. I beräkningarna har vi antagit att 10 procent av individerna i respektive riskgrupp når målvärdet med icke-farmakologisk behandling. Alla individer med familjär hyper-

kolesterolemi behöver dock kraftfull medikamentell behandling. Medelkostnaden för en årsförbrukning av simvastatin eller pravastatin i doser som dokumenterats har använts. Med detta beräknings sätt och den uppskattade prevalensen av hyperkolesterolemi i olika riskgrupper blir den prognostiserade kostnaden för lipidsänkande behandling med statiner avsevärd (Tabell I). Om man skulle utgå från de faktiskt förskrivna doseringarna, i stället för studiedoserna, skulle kostnaderna minska med 20–30 procent jämfört med uppgifterna i Tabell I.

### II Diskussion

Vår undersökning tyder på att ett mycket stort antal individer i Stockholms läns landsting är aktuella för behandling med statiner. Om målgruppen inskränks till »sekundär prevention» enligt Läkemedelsverkets riktlinjer (hjärtinfarkt och annan etablerad aterosklerotisk sjukdom samt diabetiker) omfattar den cirka 75 000 individer <75 år. Läkemedelsverket prioriterar även patienter med familjär hyperkolesterolemi samt de med njursjukdom och hyperlipidemi (drygt 10 000 individer; gruppen med njursjukdom är liten och har inte skattats). Läkemedelskostnaden för dessa cirka 85 000 högriskpatienter skulle bli omkring 450 Mkr vid konsekvent implementering av riktlinjerna, med begränsning till patienter under 75 år. Detta skall kontrasteras mot utfallet år 2000, då kostnaden för statiner var 175 Mkr, varav 144 Mkr avsåg patienter <75 år. Således föreligger en klar underbehandling

**Annons**

**Annons**



**Annons**

**Annons**

med statiner i Stockholms läns landsting. Den snabbt ökande försäljningen av lipidsänkande medel (Figur 1) talar för att detta håller på att korrigeras, men vi vet inte hur mycket av dagens förskrivning som avser patienter i ovannämnda högrisk kategorier.

Epidemiologiskt centrum inventerade nyligen statinbehandling vid kranskärlssjukdom med delvis annan metodik än vår [27]. Rapporten därifrån anger en lägre prevalens än den vi räknar med, men kommer till samma slutsats, det vill säga att en underförskrivning föreligger. Epidemiologiskt centrum konstaterar att ytterligare 26 000 kranskärlsjuka patienter i landet borde få statiner till en kostnad av nästan 100 Mkr/år samt att behandlingen är kostnadseffektiv (cirka 56 000 kr per vunnet levnadsår i denna kategori) och borde prioriteras [27]. En inventering av förekomsten av lipidsänkande behandling i samband med kranskärlsröntgen talade likaså för en betydande underbehandling [34].

Bortåt 20 procent av statinförskrivningen avser idag personer över 75 år. Det går med tillgänglig statistik inte att analysera för hur många terapin initieras före 75 års ålder, men det börjar alltmer ifrågasättas om patienter >75 år skall undanhållas lipidsänkande behandling [35], och det är knappast förenligt med riktlinjerna att avbryta behandling vid en viss ålder. Aktuella europeiska [4] och amerikanska [6,7] riktlinjer saknar åldersbegränsningar. Även om man skulle beakta en 75-årsgräns för insättning av statiner blir behandlingen sannolikt livslång. Det kan även vara väl motiverat att initiera statinbehandling även hos äldre eftersom risken för kardiovaskulära komplikationer, som avgör den absoluta behandlingens vinsten, ökar med stigande ålder. Inklusion av individer >75 år i budgeteringen skulle idag öka kostnaden för statiner med ytterligare något 100-tal Mkr. Därutöver kan förutses att den behandlade gruppen – och därmed läkemedelskostnaderna – kontinuerligt ökar i omfattning vartefter patienterna åldras.

Idag behandlas sannolikt även många med annan riskfaktorprofil än »sekundärprevention« enligt Läkemedelsverkets riktlinjer, till exempel hypertoni, hereditet och kanske även lågt HDL-kolesterol. Hur många som behandlas på andra indikationer än de som Läkemedelsverket för fram vet vi inte. Om vi exempelvis skulle anta att hälften av de med högt blodtryck och S-kolesterol >6,5 mmol/l och en femtedel av individerna utan högt blodtryck skulle få statiner, skulle kostnaden i Stockholms läns landsting stiga till 650 Mkr/år enbart för individer <75 år (Tabell I). I Läkemedelsverkets kategori »sekundärprevention« ingår den stora gruppen diabetiker. De har ofta dyslipidemier som kan lämpa sig för behandling med fibrater, men vi har utgått från behandling med statiner i våra beräkningar. Det är intressant att indikationen för lipidsänkning hos diabetiker anses vara så stark, med tanke på den bristfälliga dokumentationen för sådan behandling [44]. Den än större gruppen med hyperlipidemi och hypertoni har tidigare ansetts vara en viktig målgrupp [5], men får en lägre prioritering.

Val av riskindikatorer och kolesterolgränser för att inleda behandling samt behandlingsmålen avgör hur stora resurser som måste satsas på behandlingen. Hur många individer är det rimligt att behandla för att kunna förebygga en kardiovaskulär händelse (så kallat NNT, »number needed to treat«)? Hur stora resurser skall satsas på lipidsänkande behandling jämfört med andra behandlingar och andra patientkategorier? Frågorna är intressanta även i ett internationellt perspektiv, eftersom de flesta länder har begränsade sjukvårdsresurser [36-41].

I Tabell II jämförs NNT i de fem stora morbiditets- och mortalitetsstudierna med statiner. Risken för en hjärtdöd

eller en icke-fatal hjärtinfarkt utan statinbehandling varierar från 3,8 procent per år i 4S-studien till 1,1 procent per år i AFCAPS/TexCAPS-studien; NNT för fem års behandling med statin varierar mellan 13 och 45, och läkemedelskostnaden för att undvika en sådan händelse varierar mellan 0,3 och 1,2 Mkr. Det bör noteras att NNT kan bli höga även i sekundärpreventiva studier som CARE och LIPID, där kolesterolnivåerna var lägre än i 4S. En sammanvägd analys av prava-statinstudierna visade en mindre uttalad relativ riskreduktion (RRR) vid initialt S-kolesterol <5,5 mmol/l (RRR 17 procent), jämfört med högre halter (RRR 30 procent) [42]. Med en RRR på 17 procent blir läkemedelskostnaden för att undvika en händelse väl så stor i sekundär som i primär prevention. Omvänt hade NNT blivit lägre i de primärpreventiva studierna om individernas riskfaktorbelastning varit större.

Beräkningar av NNT för ett visst utfall och läkemedelskostnaden för att förhindra en sådan händelse är ingen hälsoekonomisk analys, utan endast ett sätt att tydliggöra skillnader mellan olika studier och behandlingar när samma utfall studeras. En hälsoekonomisk analys bör ta hänsyn till medicinskt betydelsefulla utfall, kostnaderna för att omhänderta dessa samt direkta och helst även indirekta besparingar som görs genom att behandla. Statinbehandling kan medföra gynnsamma effekter utöver skydd mot hjärtinfarkt och kranskärlsrelaterad sjukdom; till exempel har en skyddseffekt mot slaganfall även visats [3, 43]. Det finns ett antal hälsoekonomiska analyser av statinbehandling, se till exempel [15, 40, 41], men det för långt att diskutera dem i detalj här. I en brittisk analys beräknades kostnader för ett besparat levnadsår vid olika absoluta risknivåer. En risknivå om 3 procent per år ansågs vara ekonomiskt acceptabel, även om det ur medicinsk synvinkel kunde vara motiverat att behandla patienter med lägre risk; vid en risknivå om 1,5 procent per år skulle statinerna konsumera 90 procent av den brittiska läkemedelsbudgeten, vilket inte ansågs rimligt [39]. En risknivå på 2-4 procent per år utgör enligt de europeiska riktlinjerna klar indikation för behandling, och risknivåer däröver mycket stark indikation för behandling [4].

Som framgår av resonemangen kring Tabell II optimerar man knappast målgruppen för statinbehandling med gränsvärdet 5,0 mmol/l för S-kolesterol och enkel allokering till gruppen sekundärprevention. Ett högre gränsvärde (till exempel  $\geq 5,5$  mmol/l) skulle minska målgruppen betydelsefullt (hur mycket kan vi inte beräkna, då vi saknar underlag) och minska NNT. Å andra sidan bör man säkert överväga primärprevention med statiner vid kombinationer av riskfaktorer som medför en hög risk att drabbas av hjärtdöd eller en icke-fatal hjärtinfarkt. Lågt HDL-kolesterol, som tidigare ansetts vara en viktig riskindikator [4, 5], torde till exempel ge värdefull information om individuell risknivå. En enkel kategorisering av indikation för medikamentell behandling (sekundär kontra primär prevention) kan vara pedagogiskt motiverad, men en hälsoekonomiskt optimerad behandling uppstår man troligen inte på det sättet.

Kolesterolnivån speglar patientens risk för hjärtinfarkt och den riskreduktion som kan erhållas med behandling. Statinerna är kolesterolsynteshämmare, men har även andra potentiellt gynnsamma effekter på aterosklerosprocessen och risken för en trombos [3, 45-47]. Det är således inte säkert att skyddseffekter av statiner mot hjärt-kärlkomplikationer är helt kopplade till deras kolesterolsänkande effekter. Det kliniska utfallet avseende morbiditet och mortalitet bör därför dokumenteras. Expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar i Stockholms läns landsting rekommenderar statiner som har sådan dokumentation och för vilka måldoser för behandlingen således är fastställda. I sjukvården förskrivs emellertid lägre doser av simvastatin och pravastatin än de som använts i

studierna. Kanske vore det klokt att förskriva de doser som dokumenterats i studierna? Får vi den behandlingsvinst som eftersträvas om vi »sparar« genom att använda lägre doser?

En bidragande orsak till den underbehandling som uppenbart föreligger kan vara att patienterna avbryter behandlingen [48, 49]. Aktuella svenska register tillåter emellertid inte analyser av incidens och prevalens för läkemedelsutköp, varför denna och andra intressanta frågeställningar inte kan belysas. Avbrutna behandlingar resulterar sannolikt i en dålig hälsoekonomi, med utgifter utan motsvarande vinster i form av minskad morbiditet.

Frågan är vad som är en både medicinskt och ekonomiskt acceptabel budget för statiner i Stockholms läns landsting? Sannolikt har vi idag både över- och underbehandling med statiner. Kostnaden för statiner i landstinget år 2000 (175 Mkr) var uppenbarligen betydligt lägre än den medicinskt önskvärda. Vår inventering talar för att konsekvent behandling av kategorierna »sekundärprevention« och familjär hyperlipidemi skulle kunna tredubbla kostnaden, vilket skall kontrasteras mot önskemål från budgetansvariga att begränsa kostnadsutvecklingen. De brant stigande kostnaderna för statinerna (+30–35 procent per år de senaste åren) talar för att sjukvården successivt uppmärksammar tidigare dolda behov av farmakologisk prevention bland högriskpatienterna. Ökningstakten i kostnaderna för statiner kommer inte – och bör inte – avta under den närmaste tiden. Det är därför viktigt att dels medvetandegöra budgetansvariga om de medicinska behoven, dels försöka optimera denna stora budgetpost, så att den används för »rätt« patienter.

I arbetet med att optimera statinanvändningen skulle man kunna fokusera mer på bedömning av individuell kardiovaskulär risk (genom användande av »Sheffield Tables« eller liknande [4]) än vad som är fallet idag. Läkemedelsverkets riktlinjer allokerar patientkategorier, oavsett individens risknivå, till den prioriterade gruppen för behandling. Om man gör individuella riskbedömningar får man bestämma vilken risknivå som är (hälso)ekonomiskt försvarbar avseende statinbehandling. Man kan lägga »ribban« vid 3 procents risk per år (som engelsmännen), 2 procents risk per år (som de europeiska riktlinjerna) eller kanske ännu lägre. Vissa kanske vill använda läkemedelssubventionen som ett verktyg och endast rabattera statinbehandling av individer med en viss risknivå. Det skulle dock bli problematiskt för den enskilde läkaren att bli »dörrvakt« mot höga kostnader om han/hon tagit beslutet att förskriva en statin till en mindre prioriterad patient.

När sjukdomen är vanlig, när NNT är högt, när behandlingstiden är lång och när läkemedlen är relativt dyra, som för statiner, framstår läkemedelskostnaderna som betydelsefulla. Det är viktigt att identifiera direkta och indirekta vinster för att motivera höga kostnader, och det måste finnas en betalningsvilja hos dem som skördar de indirekta vinsterna av behandlingen (förutom landstingen även staten, kommunerna och kanske andra aktörer). När patenten för de äldre statinerna upphör kommer hälsoekonomi för behandling med dessa medel att bli mer gynnsam.

Av ovan sagda framgår att gällande riktlinjer bör leda till en kostnadsökning som kan bli svår att acceptera utan en genomgripande prioriteringsdiskussion. Vid vilken absolut risknivå är statinbehandling motiverad i Sverige? Behövs grova kategoriseringar (alla med diabetes, alla med krans-kärlsjukdom etc) för att alla patienter med hög risk skall identifieras och få sin väl motiverade behandling? Skall enbart medicinska eller också ekonomiska överväganden styra riktlinjerna? Skall man prioritera statiner eller annan behandling om budgeten för kardiovaskulär prevention är begränsad? I en analys av förhållanden i Västerbotten kom man till

exempel fram till att hypertoni-behandling borde prioriteras högre än kolesterolsänkande behandling [50]. Dessa frågor måste debatteras och budgeteringsprocessen för läkemedelskostnader bör ses över. Slutligen vore, med tanke på de stora medicinska och ekonomiska värden som är inblandade, möjligheter till en bättre uppföljning av förskrivningen önskvärd. Beslutsfattare måste uppmärksammas på ekonomiska konsekvenser av de medicinska behoven.

\*

Följande personer har givit synpunkter och bidragit med fakta under sammanställning av denna rapport: Göran Blohmé (Södersjukhuset), Ulf de Faire (Karolinska institutet/Karolinska sjukhuset), Mats Eriksson (Huddinge Universitetssjukhus), Niklas Hammar (Karolinska sjukhuset), Mai-Lis Hellenius (Karolinska sjukhuset), Emil Löfroth (Socialstyrelsen), Bo Norrving (Lunds Universitetssjukhus), Christina Reuterwall (Karolinska sjukhuset), Jesper Swedenborg (Karolinska sjukhuset).

Arbetet utgår från diskussioner i och har granskats av LÄKSAKs expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar, vars övriga sammansättning är Anette Allhammar (Edsbergs vårdcentral), Inger Gretzer-Qvick (St Görans sjukhus), Thomas Kahan (Danderyds sjukhus), Arne Martinsson (Huddinge Universitetssjukhus), Rolf Nordlander (Södersjukhuset), Karin Schenk-Gustafsson (Karolinska sjukhuset), Jonas Schwieler (Karolinska sjukhuset) och Franz Rücker (Visby lasarett).

## Referenser

- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
- Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Manica G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994;89:1329-431.
- Shepherd J, Cobbe M, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;334:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of the AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-61.
- Behandling av hyperlipidemi – rekommendationer. Uppsala: Läke-medelsverket; 1999. Info från Läke-medelsverket 7:99.
- Lipidsänkande läkemedel till krans-kärlsjuka. Kostnadseffektivitet och epidemiologi som underlag för resursfördelning. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen; 2000. Rapport 2000:5. URL: <http://www.sos.se/sos/publ/REFERAT/0018-005.htm>
- Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program.

- Cholesterol lowering in the elderly population. Arch Intern Med 1999;159:1670-8.
36. Durrington PN, Illingworth DR. Lipid-lowering drug therapy: more knowledge leads to more problems for composers of guidelines. Curr Opin Lipidol 2000;11:345-9.
  39. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. Heart 1999;82:325-32.
  40. Garber AM. Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. Ann Intern Med 2000;132:833-5.
  41. Reckless JPD. Cost-effectiveness of statins. Curr Opin Lipidol 2000;11:351-6.
  44. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomized evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. Heart 2000;84:357-60.
  45. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins – implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1643-50.
  46. Faggiotto A, Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system – vascular protection beyond their primary mode of action. Hypertension 1999;34:987-96.
  50. Lindholm L, Hallgren CG, Boman K, Markgren K, Weinehall L, Ögren JE. Analys av kostnadseffektiviteten vid prevention av hjärt-kärlsjukdom: rankinglista ett hjälpmedel för att rätt fördela resurserna. Läkartidningen 1999;96:2858-66.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Can we afford good cholesterol lowering therapy? Medical needs vs budgeting of statin costs in Stockholm County: an inventory of individuals at risk.

**Björn Wettermark, Paul Hjerdahl**

*Läkartidningen 2001;98:5472-83*

Increasing drug costs are a concern in Sweden. The costs for statin treatment are considerable, and among those increasing most rapidly (by 30-35% per year). Our survey of eligibility for statin treatment in Stockholm according to current Swedish recommendations (i.e. patients <75 years with elevated cholesterol and manifest atherosclerotic disease, hereditary dyslipidemia, and diabetes) indicates marked undertreatment. The cost for statins in Stockholm 2000 was SEK 175M (144M for patients <75 years). The projected cost, if current recommendations were to be fully implemented, is SEK 450M for the target group and >100M extra for patients >75 years and/or high cardiovascular risk. We propose that individual risk assessments should replace crude patient group recommendations to obtain reasonable »numbers needed to treat«, i.e. to optimize the expenditure on statins and cost-effectiveness of the therapy. Prioritization of drug expenditures (within and between patient categories) must be debated, and medical needs must be made clear to those who determine the medical budget.

*Correspondence: Paul Hjerdahl, Departement of Medicine, Division of clinical pharmacology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (Paul.Hjerdahl@ks.se)*

# Särtryck

## Läkartidningen

**A**lla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprövning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag.

Priset är 90 kronor.



## Tillväxtfaktorer

Beställer härmed.....ex  
 av "Tillväxtfaktorer"

.....  
 namn

.....  
 adress

.....  
 postnummer

.....  
 postadress

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

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
 under särtryck, böcker**