OBETYDLIGT TRAUMA KAN GE LIVSHOTANDE BLÖDNING

Varierande förlopp hos elva patienter

Patienter utan tidigare känd blödningsbenägenhet som plötsligt får stora hematom efter inget eller ringa trauma, och där laboratorieutredningen endast visar förlängt APTT, ska misstänkas ha utvecklat antikroppar mot specifika koagulationsfaktorer, vanligen faktor VIII, dvs förvärvad hemofili A. Tillståndet är ovanligt, letala blödningar uppges drabba 20 procent av patienterna.

Förvärvad hemofili A med antikroppar mot faktor (F) VIII är ett sällsynt tillstånd, och incidensen uppskattas till 1 per miljon och år [1]. I Sverige drabbas inte mer än en handfull patienter årligen. Incidensen är lika hos män och kvinnor [2]. I enstaka fall uppkommer antikropparna hos yngre, framför allt efter förlossning, men i de flesta fall är det äldre personer som drabbas.

Ackvirerad antikoagulans mot F VIII har ett oförutsägbart och varierande kliniskt förlopp. Antikropparna försvinner spontant i omkring 1/3 av fallen efter 14–26 månader [1, 2]. Sannolikheten för att antikropparna ska försvinna är störst när de utvecklas postpartum, hos patienter utan påvisbar bakomliggande sjukdom samt när antikroppstitern är låg [3-5].

Förvärvad hemofili kan vara associerad till olika tillstånd. I en översikt av 215 patienter [2] var autoimmuna sjukdomar, maligniteter, intag av vissa läkemedel samt postpartum vanligast. I hälften av fallen kan inte någon »utlösande faktor» påvisas, se Tabell I.

Författare

ARNE LINDGREN
biträdande överläkare, medicinska kliniken, Bassjukhuset, Lidköping

LENNART STIGENDAL
biträdande överläkare

LILIAN TENGBORN
docent, överläkare; båda vid Koagulationscentrum, medicinska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

Mjukdelsblödning med smärta och svullnad

Typfallet är en äldre patient utan tidigare blödningsbenägenhet som efter inget eller endast lindrigt trauma får upprepade hematom/blödningar. Symtomen liknar delvis dem som ses vid svår hemofili (A eller B) men ledblödningar är ovanligt.

Typiskt är mjukdelsblödningar i hud och muskler som debuterar med smärta och svullnad för att först efter timmar eller dagar visa sig som hematom. Även hematuri och gastrointestinala blödningar förekommer liksom retroperitoneala hematom. Intrakraniella blödningar kan uppträda efter obetydliga traumata. 90 procent utvecklar en betydande morbiditet och drabbas av allvarliga, ibland livshotande blödningar, ca 20 procent avlider på grund av blödningar [2].

Vissa patienter kan dock ha ett lindrigt förlopp med få blödningsepisoder trots hög halt av antikroppar. Förloppet är således svårt att förutse.

Endast APTT förlängt

Det enda patologiska rutinprovet som, tillsammans med kliniken, gör diagnosen lätt att misstänka är ett förlängt APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) till 50–100 s. I vårt material APTT 66 s (49–99). Trombocyter, blödningstid, PTK (PK-SPA) och fibrinogen är normala. Diagnosen bekräftas genom specifik analys av F VIII samt antikroppar mot denna. Värdet för F VIII anges i IE/ml alternativt dl eller procent. Normalvärdet är 0,50–2,00 IE/ml vilket motsvarar 50–200 procent. Hos denna grupp av patienter är F VIII ej mätbar eller endast några få procent.

Anti-F VIII anges oftast i internationell litteratur i s k Bethesda(BE)-enheter/ml. Antikroppsnivån kan också anges i Malmöenheter/ml (en Malmöenhet är ungefär 3 BE). Värden under 10 BE/ml betraktas som låg titer; värdena är emellertid ofta höga, ibland flera tusen BE/ml.

Vid antikroppstestning uppmäts den förmåga patientens antikroppar har att inaktivera F VIII in vitro. Mestadels är antikropparna av typ IgG4 och reagerar mot epitoper i A2- och C2-domänerna i F VIII-proteinet. En teori är att antikropparna hämmar interaktionen mellan F VIII, fosfolipider, F IX och F Xa. En annan att de förhindrar trombinets aktivering av F VIII [5]. Vid förvärvad hemofili A kan det, egendomligt nog, föreligga en viss F VIII-aktivitet trots mycket höga nivåer av antikroppar vilket inte är fallet vid kongenital hemofili med antikroppar.

Tabell I. Bakomliggande sjukdomstillstånd hos 215 patienter med förvärvad hemofili A. Efter Green och Lechner 1981 [2]. Siffrorna anger procent.

Associerad sjukdom	
Autoimmuna sjukdomar totalt	19
Reumatoid artrit	(8)
SLE	(6)
Övriga kollagenoser (temporalis arterit, ulcerös kolit dermatomyosit, myastenia gravis, polymyosit, Sjögrens syndrom)	(5)
Post partum	7
Maligniteter (lymfatiska leukemier, lymfom, solida tumörer i lunga, kolon och njure	7
Läkemedelsreaktioner (penicillin, ampicillin, fenytoin, kloramfenikol)	6
Hudsjukdomar (psoriasis, pemfigus, exfoliativ dermatit, erytema annularis centrifugatum)	5
Respiratoriska sjukdomar (astma, sarkoidos, respinsufficiens)	4
Multipla transfusioner	3
Övrigt (diabetes, hepatit, hyperglobulinemi, glomerulonefrit, polycytemia vera)	5
Okänd orsak	46

Eget patientmaterial

På Sahlgrenska sjukhuset har sedan 1982 diagnostiserats elva patienter med förvärvad hemofili A, sju män och fyra kvinnor. En kvinna utvecklade sina antikroppar vid 30 års ålder efter sin första och hittills enda graviditet; medelåldern för de övriga vid diagnostillfället var 75 år (spridning 47–82).

Associerade sjukdomar, kliniskt för- ▶

ANNONS

Tabell II. Kliniska data från elva patienter med förvärvad hemofili A. Årtal anger tid för diagnos.

ID			Associerade sjukdomar	Debut symtom	Övriga symtom	Immun behandling	Akut behandling	Förlopp
1	Kv, 75	1984	Ulcus x flera, Mb Paget, Mb Ménière	Blödning efter crista biopsi, hematom	Hematuri, hematom efter venprovtagning x 2	Steroider, Sendoxan, IVIG	FEIBA, Minirin	Spontan remission efter 4 år, † -93, subduralhematom
2	M, 74	1988	Muskeldystrofi, KML	Hematom, subkonjunktival och mellanöronblödning	Hematom efter venpunktion x 1, hjärnblödning	Myleran (mot kronisk myeloisk leukemi	Ingen	Ej remission. † -88 i hjärnblödning
3	M, 76	1982	Bronkit, ledbesvär, RA? blödande ulcus	Hematom: underarm, subkonjunktival blödning	Munbottenblödning	Sendoxan	FEIBA, Haemate	Spontan remission efter 17 månader †-85 esofaguscancer
4	M, 73	1995	Polymyalgia reumatica (PMR) 1 1/2 år RA i släkten	Hematuri, hematom, melaena	Recidiverande svår Gastrointestinal (GI) blödning pga ulcus	(Prednisolon mot PMR, låg dos)	FEIBA, HyateC. Sklerosering, Tisseel	Ej remission, lever, ledbesvär, RA?
5	M, 82	1993	Prostatahyperplasi, Parkinson. Hjärninfarkt x 2	Hematom, retroperitoneal blödning	GI-blödning, blödning efter venflonnål	Steroider	FEIBA, Octostim	Spontan remission efter 17 månader
6	M, 74	1992	Blödande ulcus, trombotiserat buk-aorta-aneurysm	Hematom: arm och ben	Hematuri, melaena ledblödning, -artrit	Steroider	FEIBA, NovoSeven	Ej remission. † -95 i prostatacancer efter 3 år
7	M, 47	1989	Lindrig PSO. Moder med RA. Diabetes i släkten	Hematom: ben samt tumme, hematuri	Hematuri, blödning efter venpunktion, ledblödning	Ingen	NovoSeven	Ej remission efter 6 år. Väsentligen symtomfri
8	Kv, 30	1994	Post partum. Immunbrist IgG3 IVIG-behandling	Hematom	Halsblödning i mjukdelarna	IVIG,»Kawasaki-modell»	FEIBA, HyateC Octostim	Ej remission
9	Kv, 81	1993	Diabetes	Hematom, hematuri	Ledblödning i knä	Steroider (låg dos)	FEIBA, HyateC	Spontan remission efter 21 månader. Mår väl
10	M, 73		Ulcus, lungfibros, thyreotoxikos	Hematom	Blödning/hematom efter venpunktion x 2	Sandimmun, steroider mot lungfibros	FEIBA	Ej remission efter 2 år. -95 lymfom
11	Kv, 71	1995	Psoriasis, hjärtsvikt, osteoporos	Blödning/hematom efter blödningstids-bestämning	Ännu inga	Ingen	FEIBA	Ej remission

lopp och behandling framgår av Tabell II.

Sju av de elva hade någon form av autoimmunt tillstånd. En hade kronisk myeloisk leukemi (KML), en annan utvecklade prostatacancer efter 3 år och ytterligare en fick esofaguscancer 3 år efter anti F VIII-debuten, men antikropparna hade då spontant försvunnit ca 1 år tidigare. En utvecklade ett lågmalignt non-Hodgkin-lymfom 2 år efter debuten.

Trots att hematom i hud och muskulatur var dominerande symtom hade våra patienter också blödningar med många andra lokalisationer.

Fem patienter hade vid ett eller flera tillfällen makroskopisk hematuri. Fall 4 hade en långdragen och mycket svårbehandlad blödning från ett litet ventrikelulcus och krävde upprepade erytrocyttransfusioner, FEIBA och samtidig lokal behandling med skleroseringar samt slutligen också submukös injektion av Tisseel (fibrinklister). Ytterligare två patienter hade gastrointestinala blödningar.

Vidare hade en av våra patienter en allvarlig retroperitoneal blödning och två patienter blödningar i munbottenregionen.

Massiv blödning efter venpunktion noterades hos fem patienter vid sju olika tillfällen, vid ett av dessa utvecklades till och med ett compartmentsyndrom. Fall 11 diagnostiserades på grund av kraftig efterblödning efter blödningstidsbestämning.

Endast en patient med antikroppar har avlidit i blödningskomplikation. Det gällde patienten med kronisk myeloisk leukemi som fick hjärnblödning. Tre patienter hade suspekt ledblödning, något som annars är karakteristiskt för medfödd hemofili.

Hos fyra patienter (36 procent) gick blödningen i spontan remission efter i genomsnitt 26 månader (15–48 månader). Försök till immuntoleransinduktion gjordes på sex patienter med ringa resultat. Inte i något fall erhölls komplett remission som kunde relateras till dessa behandlingsförsök (Tabell II).

Handläggning vid akut blödning

Behandlingsförslag ges för varje patient av den koagulationsenhet som ställt diagnosen. Hög beredskap i händelse av allvarlig blödning är viktigt. Behandling ska snabbt sättas in så att den första dosen av rekommenderat preparat ges snarast möjligt efter att patienten kommit till sjukhuset. Därefter har man tid att kontakta koagulationsjour för att i samråd planera utredning och den fortsatta behandlingen. Vid diagnostiken har man stor glädje av noninvasiva metoder som ultraljud och datortomografi.

Generella regler

Kontraindicerat är ASA, dextran, intramuskulära injektioner och lumbalpunktion. Varsamhet vid alla undersökningar. Tryckförband efter venprovtagningar. Använd gärna s k Butterfly-nål. Inga ingrepp inklusive artärpunktioner, ledpunktioner etc förrän efter kontakt med koagulationsjour och specialbehandling. Lokal nedkylning och höglä-

ge kan minska hematomens utbredning.

Akutbehandlingar

I vårt material har vi vid akuta blödningar använt olika koagulationsfaktorkoncentrat: FEIBA, Hyate:C och NovoSeven. Dessa preparat är ofta effektiva men dyra.

Följande akutbehandling kan vara aktuell:

Hyate:C (porcint F VIII-koncentrat).

Om patienten inte har antikroppar mot porcint F VIII är detta preparat att föredra då doseringen kan monitoreras. Dessvärre utvecklar patienterna ofta korsreagerande antikroppar [6]. Så var fallet med två av våra patienter (nr 4 och 8).

FEIBA och Autoplex, två olika preparat innehållande protrombinkomplexets faktorer [7].

Ofta effektivt men kan ej monitoreras. Individuell dosering efter anvisningar från respektive koagulationsenhet. Risk för trombosutveckling såväl arteriellt som venöst vid överdosering. Inga sådana biverkningar har noterats i vårt material.

NovoSeven (rekombinant F VIIa) [8].

Vid skada komplexbinder F VIIa till vävnadsfaktorn varvid FX aktiveras utan närvaro av F VIII- eller F IX. En fördel är att preparatet, inte ens i höga doser, tycks medföra risk för trombosutveckling. Ännu begränsad erfarenhet beträffande doseringen. Extremt dyrt.

Octostim (F VIII-frisättare) [9].

Effekten bör testas på patienten. En ökning av F VIII med endast ett par procent kan vara betydelsefull!

Plasmaferes med adsorption av antikropparna till protein A-sefaros och därefter F VIII-tillförsel [10].

Vanligen tidskrävande och kan fordra adsorption under flera dygn. Därför ej alltid lämplig vid vissa former av akuta blödningar men värdefull vid vissa elektiva, kirurgiska ingrepp. Fordrar avancerad teknisk utrustning och utförs endast vid Universitetssjukhuset i Malmö.

Cyklokapron (fibrinolyshämmare).

Användbart till alla patienter – ska dock ej ges tillsammans med FEIBA eller Autoplex.

F VIII-koncentrat.

Endast aktuellt om antikroppshalten är så pass låg att man med en »rimlig» dos F VIII-koncentrat kan neutralisera antikropparna samt öka F VIII-nivån så att hemostas erhålls.

Immuntoleransinduktion

Endast hos ca 30 procent av patienterna går hematomen spontant i remission, och dödligheten ligger runt 20 procent. Många behandlingsmodeller har prövats för att försöka eliminera hämmaren eller inducera permanent tolerans mot F VIII. Vissa studier talar för att steroider och andra immunsuppressiva medel ensamma eller i kombination reducerar hämmarnivån [5, 11-13]. Möjligheten att åstadkomma antiidiotypa antikroppar som inaktiverar antikropparna mot F VIII har prövats [14]. Fallbeskrivningar med alfa-interferon [15] och ciklosporin [16] har publicerats. Effekten av alla dessa behandlingsförsök har varit varierande. Patientmaterialen är små och det är svårt att dra några slutsatser då en del antikroppar trots allt försvinner spontant. Paradoxalt nog finns också rapporterat att alfa-interferon kan ge upphov till utveckling av antikroppar mot F VIII [17].

Green och medarbetare [18] har redovisat resultaten av 31 patienter i den ena av två hittills publicerade, prospektiva, randomiserade studier. Alla patienter fick initialt prednisolon 1 mg/kg per os i tre veckor. Om antikropparna kvarstod delades patienterna in i tre grupper: 1. fortsatt prednisolon i ytterligare sex veckor eller 2. tillägg av cyklofosfamid 2 mg/kg/dag per os eller 3. enbart cyklofosfamid.

Antikropparna försvann hos tio patienter, 32 procent, under den initiala prednisolonbehandlingen, samt hos tre av de fyra som randomiserades till enbart fortsatt prednisolonbehandling. Därtill försvann antikropparna hos tre av de sex som enbart fick cyklofosfamid och hos fem av tio som behandlades med både prednisolon och cyklofosfamid. Totalt svarade 21 av 31 patienter (68 procent) på given immunsuppressiv behandling vilket är dubbelt så hög remissionsfrekvens som utan behandling. Författarna drar slutsatsen att alla med förvärvad hemofili bör behandlas med prednisolon initialt, och att cyklofosfamid är effektivt i många av fallen som initialt inte svarat på enbart steroider. I detta material ingick emellertid ganska få patienter vilket förklarar att de tre subgrupperna är olika stora, något som också kan påverka utfallet av resultatet. Åtskilliga patienter hade låg inhibitorhalt: 17 hade värden under 10 BE/ml, spridning 0,5–1500; median 6,5. Halten antikroppar var statistiskt lägre hos dem som svarade på behandlingen, dvs där antikropparna försvann helt (responders). Spridning 0,5–240, median 3 jämfört med non responders 4,8–1 500, median 50. Detta kan tyda på dels att steroider +/- cyklofosfamid har bäst effekt vid låg halt av antikroppar, dels att antikropparna hos dessa patienter kanske skulle ha försvunnit spontant även utan behandling.

Denna studie tyder på att steroider kan vara ett förstahandsalternativ om det föreligger indikation för behandling, eventuellt med tillägg av cyklofosfamid vid utebliven effekt med enbart steroider.

Nyligen har presenterats en prospektiv studie med IVIG (intravenös immunglobulin) [19] där 19 patienter behandlades med IVIG 1 g/kg under två konsekutiva dagar alternativt 0,4 g/kg under fem konsekutiva dagar följt av underhållsdos. En reduktion på mer än 25 procent av inhibitornivån observerades hos 8 av 16 patienter. En snabb nedgång under tre–fyra dagar noterades hos två patienter; hos fyra var minskningen mera gradvis under loppet av flera veckor till månader. Inhibitorn försvann hos tre patienter som hade mycket låg halt, <1 BE/ml. Värdet av behandling med IVIG tycks vara begränsat men den kan eventuellt utgöra ett alternativ för patienter som inte svarat på steroider och annan immunsuppressiv behandling.

Förvärvad hemofili A efter förlossning

Uppkomst av antikroppar mot F VIII post partum är en raritet. Störst risk föreligger efter första graviditeten, och symtomen debuterar i genomsnitt tre månader efter förlossningen [20]. Även om sannolikheten för att antikropparna ska försvinna spontant i det närmaste är 100 procent kommer dessa kvinnor att under månader eller år löpa stor risk för allvarliga blödningar. Då tillståndet är synnerligen ovanligt är det hart när omöjligt att göra prospektiva, randomiserade studier.

Nyligen publicerades en retrospektiv studie med 51 patienter som post partum utvecklat hemofili A [20]. Patienterna kunde delas in i tre behandlingsgrupper: ingen behandling, steroider, samt immunsuppressiva medel (cyklofosfamid, azatioprin, 6-merkaptopurin) med eller utan steroider. Steroidbehandling tycktes inte vara överlägsen gentemot ingen behandling alls, medan de som fick immunsuppressiv behandling gick signifikant snabbare i remission redan efter åtta månader jämfört med tolv månader med enbart steroider och sexton månader utan behandling. Slutresultatet var i stort sett lika i de tre grupperna med nästan 100-procentig remission efter 30 månader.

Vår patient, fall 8, som utvecklade antikroppar mot F VIII post partum, hade redan tidigare under flera år behandlats med IVIG på grund av ökad infektionsbenägenhet sedan barndomen till följd av immunbrist (IgG3). Trots högdos IVIG veckovis enligt Kawasakimodell med 2 g/kg/vecka initialt följt av 1 g/kg/vecka och därefter 0,5 g/kg/-vecka (total behandlingstid åtta veckor) visade hennes antikroppshalt inte nå-

gon sjunkande tendens under behandlingens gång.

Hög beredskap för gynnsam prognos

Förvärvad hemofili A med antikroppar mot F VIII är ett allvarligt och svårförutsägbart tillstånd. Hög morbiditet och risk för letala blödningar gör att sjukdomen är viktig att känna till för att snabbt komma till rätt diagnos. Utredning av eventuell bakomliggande sjukdom är också viktig för att kunna sätta in adekvat behandling mot denna.

För akut behandling vid blödningar finns olika alternativ. Med hög beredskap för akuta blödningar är prognosen som regel gynnsam såvida inte någon annan allvarlig sjukdom är utlösande orsak till produktionen av autoantikropparna.

Referenser

1. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Intern Med 1987; 147: 1077-81.
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 nonhemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981; 45(3): 200-3.
3. Kessler CM, ed. Acquired factor VIII inhibitors in the nonhemophiliac. Historial perspectives, current therapies and future approaches. Am J Med 1991; 91(suppl 5A): 1-48.
4. Bouvry P, Reclouz P. Acquired hemophilia. Review. Haematologica 1994; 79: 550-6.
5. Aledort M, ed. Factor VIII inhibitor treatment strategies for the continuing challenge. Review. Semin Hematol 1994; 31 (suppl 4): 1-66.
6. Kessler CM, Ludlam CA. The treatment of acquired factor VIII inhibitors; Worldwide experience with porcine factor VIII concentrate. Semin Hematol 1993; 30(suppl 1): 22-7.
7. Immuno. Symposium on the therapeutic use of FEIBA, VH Anti- inhibitor coagulant complex vapor heated. Produced by the participants of the FEIBA VH therapeutic symposium New York 1994; 1-24.
8. Doughty HA, Northeast A , Sklair L, Roques T, Young AE, Savidge GF et al. The use of recombinant factor VIIa in a patient with acquired haemophilia A undergoing surgery. Blood Coag Fibrino 1995; 6: 125-8.
9. Mudad R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: Case report and review of the literature. Am J Hematol 1993; 43: 295-9.
10. Nilsson IM, Jonsson S, Sundqvist SB, Ahlberg A, Bergentz SE. A procedure for removing high titer antibodies by extracorporal protein A sepharose adsorption in hemophilia. Blood 1981; 58: 38-42.
11. Green D. Cytotoxic suppression of acquired factor VIII:C inhibitors. Am J Med 1991; 91(suppl 5A): 14-98.
12. Lian ECY, Larcada AF, Chiu AYZ. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. Ann Int Med 1989; 110: 774-8.
13. Green D. Immunosuppression of factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. Semin Hematol 1993; 30(suppl): 1; 28-31.
14. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. Lancet 1984; Oct 6: 765-8.
15. Schwerdtfeger R, Hintz G, Huhn D. Successful treatment of a patient with postpartum factor VIII inhibitor with recombinant human interferon alpha 2a. Am J Hematol 1991; 37: 190-3.
16. Pfliegler G, Boda Z, Hársfalvi J, Flóra-Nagy M, Sári B, Rak P et al. Cyclosporin treatment of a woman with acquired haemophilia due to factor VIII:C inhibitor. Postgrad Med J 1989; 65: 400-2.
17. Stricker RB, Berlogie B, Kiprov DD. Acquired factor III inhibitor associated with cronic interferon α therapy. J Rheumatol 1994; 21: 350-2.
18. Green D, Rademaker AW, Briét E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. Thromb Haemost 1993; 70: 753-7.
19. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (Autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. Blood 1995; 86: 797-804.
20. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. Thromb Haemost 1995; 73: 1-5.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla 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. Vid köp av 11–50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

– – – – – – – – – – – – – – – – –

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603,114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19