

Målvärden för LDL-kolesterol har satts ur spel

Kolesterolet bör sänkas maximalt vid hög kardiovaskulär risk

ANDERS G OLSSON, professor emeritus, Hälsouniversitetet, Linköping; Stockholm Heart Center anders.olsson@liu.se

Prevention av hjärt-kärlsjukdom genom livsstilspåverkan och behandling med läkemedel har under de senaste decennierna varit framgångsrik. År 2009 var hjärt-kärlsjukdomar, varav aterosklerossjukdomen är i särklass vanligast, underliggande dödsorsak hos 41 procent av kvinnorna och 40 procent av männen i Sverige. Kvinnornas dödstal i ischemisk hjärtsjukdom sjönk kontinuerligt under perioden 1992–2009, från 61 per 100 000 kvinnor i åldrarna 15–74 år till 24, dvs med 61 procent. För männen är motsvarande siffror 189 och 73, också 61 procent [1]. Det branta fallet visar att dessa dödsbringande sjukdomar är miljöbetingade och starkt påverkbara av aktiva åtgärder från individ och samhälle. Trots detta är aterosklerosens kliniska följderna alltjämt den vanligaste orsaken till död i vårt land.

Möjliga orsaker till dödlighetsminskningen i kranskärlsjukdom under perioden 1986–2002 har studerats av Björck et al [2]. Den största minskningen av dödsfall kunde förklaras med en avsevärd minskning av kolesterolvärdet, från i medeltal 6,15 mmol/l 1986 till 5,51 mmol/l 2002, dvs 0,64 mmol/l eller 10,4 procent. Denna minskning kunde förklara 40 procent av dödlighetsreduktionen. Resultaten utgör därmed en kraftig uppmaning till fortsatt aktiv ytterligare bekämpning av denna sjukdom. Eftersom blodkolesterolet uppvisade en så stark relation till minskningen i hjärtinfarktdöd, bör fortsatt stor uppmärksamhet ägnas denna riskfaktor.

Samtidigt med de vitalstatistiska förändringarna i befolkningens dödsorsaksmönster har stora interventionsstudier med kolesterolsänkande läkemedel visat att man kan nedbringa sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. I allmänhet minskar man insjuknande med en tredjedel med de vanligaste statinerna, som reducerar det aterogena LDL-kolesterolet (low density lipoprotein) med 25–40 procent. Även om dessa effekter är glädjande, ser vi trots behandlingen att två tredjedelar av antalet individer som drabbats under placebobehandlingen ändå ådrar sig sjukdomen.

Nya studier ställer lipidfrågan på sin spets

Därmed uppstår frågan: Har man nått så långt man kan med lipidbehandlingen eller finns ytterligare vinster med intensivare eller alternativ lipidbehandling?

Denna fråga har delvis besvarats i en ny generation av interventionsstudier med statin, där man jämfört de kliniska effekterna av en gängse statindos med en kraftigare dos eller med en effektivare statin (studier av lågdos vs högdos till

»Eftersom blodkolesterolet uppvisade en så stark relation till minskningen i hjärtinfarktdöd, bör fortsatt stor uppmärksamhet ägnas denna riskfaktor.«

skillnad från placebokontrollerade studier): PROVE-IT [3], TNT [4], IDEAL [5] och A to Z [6]. I dessa studier har frågan ställts: Kan vi minska hjärt-kärlrisken genom att sänka LDL-kolesterol ytterligare med en högre dos statin alternativt en hög dos av ett effektivare statinpreparat än det vanligen använda? Den femte studien med denna frågeställning har nu publicerats: »Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine« (SEARCH) [7].

SEARCH-studien – högdos vs lågdos statin

SEARCH-studien är en dubbelblindad randomiserad studie med 12 064 deltagare, som alla haft hjärtinfarkt och som ansågs behöva statinbehandling. Deltagarna randomiserades till antingen 80 mg (n = 6 031) eller 20 mg (n = 6 033) simvastatin dagligen.

Under en medeluppföljningstid av 6,7 år åstadkom behandlingen med 80 mg simvastatin 0,35 mmol/l ytterligare LDL-kolesterolreduktion jämfört med behandling med 20 mg. Stora vaskulära händelser inträffade 1 477 (24,5 procent) gånger i 80 mg-gruppen och 1 553 (25,7 procent) gånger i 20 mg-gruppen, vilket innebär en proportionell minskning med 6 procent (riskkvot 0,94; 95 procents konfidensintervall [KI] 0,88–1,01; P = 0,10).

Författarna av SEARCH-rapporten drar slutsatsen att den 6-procentiga reduktionen av stora kranskärlshändelser med ytterligare LDL-kolesterolreduktion på 0,35 mmol/l är i linje med tidigare studier. Med en så begränsad skillnad i LDL-kolesterol mellan grupperna kan en signifikant klinisk effekt inte förväntas [8]. Man understryker också att myopatifrekvensen var ökad vid 80 mg-dosen av simvastatin men att intensiv LDL-kolesterolbehandling kan åstadkommas på annat sätt.

Utökad metaanalys av statinstudier visar på vinster

SEARCH-studien får väl sägas vara mer av bekräftande karaktär än nydanande. Det intressanta är emellertid att i samma nummer av Lancet publiceras en utökad metaanalys av Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, en aktivitet som också utgår från Oxfordgruppen, där man även lagt in de fem studierna av lågdos vs högdos statin [8]. Att

■ sammanfattat

En utökad metaanalys från Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration har inkluderat fem studier av lågdos vs högdos statin med totalt 170 000 deltagare.

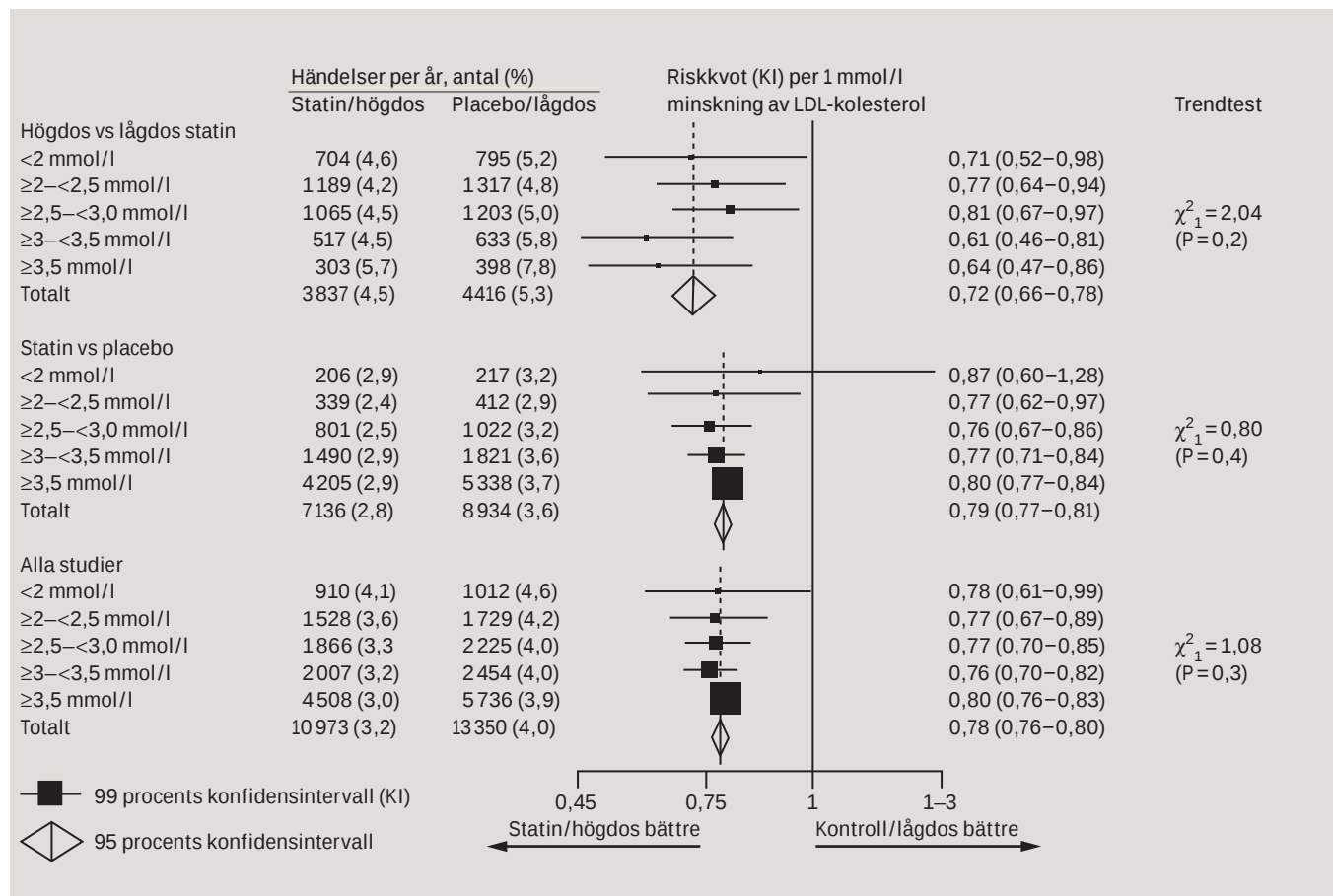
Här visades att ytterligare 1 mmol/l sänkning av LDL-kolesterol på ett säkert sätt minskar risken för stora kardiovaskulära händelser med 22 procent, oavsett initialt LDL-kolesterolvärde.

Patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser har nytta av intensiv statin-

behandling även om LDL-kolesterolvärdet är <2 mmol/l. IDEAL-studien pekar på sjukdomsvinster med statinbehandling som ger LDL-kolesterol <2,0 mmol/l.

En översyn av målvärdet för LDL-kolesterol i sekundär prevention bör göras. Dessutom ska alla högriskpatienter som redan har <2 mmol/l LDL-kolesterol statinbehandlas.

Simvastatin i dosen 80 mg dagligen bör dock undvikas på grund av risk för muskelbiverkningar.



Figur 1. Effekt på stora vaskulära händelser per 1 mmol/l minskning av LDL-kolesterol i förhållande till LDL-kolesterol vid studiestart hos deltagare behandlade med lågdos statin eller placebo. Riskkvot har plottats för varje jämförelse av frekvensen av första händelse mellan behandlingsgrupperna och har viktats per 1,0 mmol/l LDL-kolesterolskillnad efter 1 år. Riskkvot ges i horisontella linjer med 99 procents konfidensintervall, öppna diamanter med 95 procents konfidensintervall.

sänkning av LDL-kolesterol minskar sjuklighet och dödlighet i kärlsjukdom är klart, men med denna metaanalys ville man mer i detalj utröna effektiviteten och säkerheten av en mer intensiv statinmedierad LDL-kolesterol-sänkning även mot lägre värden.

De fem studierna av lågdos vs högdos statinbehandling utökade materialet med 39 612 deltagare med en medelföljningstid av 5,1 år. Även 21 placebokontrollerade statinstudier ingick, omfattande 129 526 deltagare med en medianuppföljningstid av 4,8 år; totalt alltså ca 170 000 deltagare, som alla bidrog med individuella patientdata. Även interventioner som primärt omfattat icke-aterosklerosjukdom hos patienter med tex hjärtsvikt eller njursjukdom inkluderades.

I studierna av lågdos vs högdos statinbehandling innebar den intensivare behandlingen ytterligare sänkning av LDL-kolesterol med 0,51 mmol/l från ett utgångsmedelvärde på 2,53 mmol/l. Mer intensiv behandling åstadkom en högeligen signifikant 15-procentig ytterligare minskning av stora vaskulära händelser (95 procents KI 11–18; $P < 0,0001$), signifikant enskilt för komponenterna kranskärldöd och icke-död-

lig infarkt, revaskularisering av kranskärlen och slaganfall. Man inriktade sig på att studera effekten av LDL-kolesterol-sänkning med 1 mmol/l och fann ingen skillnad mellan studierna av lågdos vs högdos statin och placebokontrollerade studier.

När alla 26 studierna inkluderades minskade risken för stora vaskulära händelser med 22 procent (riskkvot 0,78; 95 procents KI 0,76–0,80; $P < 0,0001$) och totalmortaliteten med 10 procent per mmol/l lägre LDL-kolesterol (riskkvot 0,90; 95 procents KI 0,87–0,93; $P < 0,0001$), huvudsakligen beroende på effekter på kranskärldöd. Ingen skillnad observerades beträffande dödsfall i cancer och andra icke-vaskulära orsaker vid mycket låga LDL-kolesterolnivåer.

Medel-LDL-kolesterol i jämförelsegrupp var betydligt högre i studierna av statin vs placebo (3,7 mmol/l utan statin) än i studierna av lågdos vs högdos (2,53 mmol/l i lågdosgruppen), varför den senare gruppen ger mest information om effekten av LDL-kolesterol-sänkning vid redan låga LDL-kolesterolvärden, dvs <2,5 mmol/l (Figur 1). I dessa grupper av lågdos vs högdos statin var riskkvoten av 1 mmol/l LDL-kolesterol-minskning oberoende av utgångsvärdet. Patienter vars LDL-kolesterol initialt var 2,0–2,5 mmol/l uppvisade en signifikant 23-procentig riskreduktion per mmol/l LDL-kolesterol-sänkning (99 procents KI 6–36; $P = 0,0005$) och med ytterligare 29 procent (99 procents KI 2–48; $P = 0,007$) hos dem med

»... LDL-kolesterol ska helt enkelt drivas ner så långt som möjligt.«

TABELL 1. Riskkvot (RR) med 95 procents konfidensintervall (KI) för deltagare i IDEAL-studien som nådde LDL-kolesterolmålen <2,0 mmol/l, 2,0–2,5 mmol/l och >2,5 mmol/l i atorvastatin- och simvastatingrupperna samt i hela gruppen. Justering gjordes för initialt LDL-kolesterol.

LDL-kolesterol, mmol/l	Atorvastatin			Simvastatin			Alla		
	RR	95 % KI	P	RR	95 % KI	P	RR	95 % KI	P
<2,0	1,00			1,0					
2,0–2,5	1,14	0,96–1,36	0,13	1,03	0,80–1,33	0,82	1,16	1,02–1,33	0,023
>2,5	1,29	1,04–1,60	0,02	1,02	0,79–1,31	0,90	1,28	1,12–1,46	<0,001

initialt LDL-kolesterol <2,0 mmol/l. Det var till och med så att de med initialt LDL-kolesterol <1,8 mmol/l under standardbehandling erhöll en nytta av 37 procent (riskkvot 0,63; 99 procents KI 0,41–0,94; P=0,004).

Tilläggsas bör att åtskilliga patienter i detta stora material befanns ha initiala värden under 2,0 mmol/l: 910 i högdosgruppen och 1012 i lågdosgruppen. Viktigt att notera är även att den absoluta årliga riskminskningen av stora vaskulära händelser var 0,9 procent bland dem vars initiala LDL-kolesterol var >3,5 mmol/l och 0,6 procent bland dem som hade LDL-kolesterol <2,0 mmol/l.

Ikke-vaskulär död påverkades inte av statinbehandling. Inte heller sågs några tecken på att ikke-vaskulär död påverkades hos dem som hade låga initiala LDL-koncentrationer. Frekvensen av ny cancer påverkades inte i någon av de båda studietyperna. Statinbehandling kan alltså mot denna bakgrund sägas vara anmärkningsvärt säker. Det måste dock påpekas att författarna till den utökade CTT-analysen inte har berört den ökade risk för diabetes som setts med vissa statiner, inte heller risken för leverdysfunktion eller den relativt höga myalgifrekvensen som vi ofta ser i klinisk praxis.

CTT-författarna drar slutsatsen att en ytterligare sänkning av LDL-kolesterol leder till säkra ytterligare minskningar av hjärtattacker, revaskulariseringar och slaganfall. Med 1 mmol/l ytterligare sänkning vinner man något över en femtedels minskning. Eftersom man inte fann någon tröskel under vilken minskningen upphörde, drar man slutsatsen att 2–3 mmol/l sänkning av LDL-kolesterol – oavsett initial nivå – skulle minska händelserisken med 40–50 procent.

Att formulera målvärden för LDL-kolesterol är därför kanske inte det optimala sättet att sköta preventionsarbetet mot hjärt-kärlsjukdom – LDL-kolesterol ska helt enkelt drivas ner så långt som möjligt.

Nordiska erfarenheter av LDL-kolesterolmålen relevans

Pedersen et al har studerat i vad mån behandling med en kraftigare LDL-kolesterolsänkare (atorvastatin) än den gängse (simvastatin) påverkade utfallet i IDEAL-studien [5], där ju många svenskar deltog. Studiens huvudresultat har vi tidigare återgivit i Läkartidningen [9].

Sammanfattningsvis studerades risken för att återinsjukna i hjärtinfarkt vid behandling med 80 mg atorvastatin eller 20–40 mg simvastatin hos 8888 patienter med genomgången hjärtinfarkt [5]. Medelskillnaden i LDL-kolesterol mellan grupperna var 0,6 mmol/l. Riskkvoten var 0,89 (P=0,07) för det primära effektmåttet kranskärlsdöd, ikke-dödlig infarkt och hjärtåterupplivning. I analysen studerades utfallet av risk för alla kardiovaskulära händelser hos deltagare som nått olika målvärden under studien, dvs tid till kranskärlsdöd, första ikke-dödliga hjärtinfarkt, hjärtstillestånd med återupplivning, stroke, revaskularisering av kranskärlen, sjukhusvård för instabil angina, hjärtsvikt och perifer artärsjukdom [10]. Riskkvoten för dessa händelser var 0,84 (95 procents KI 0,78–0,91; P=0,001).

Vi studerade proportionerna av IDEAL-studiedeltagarna

som behandlades med 20 eller 40 mg simvastatin eller 80 mg atorvastatin och som nådde LDL-kolesterolmålen 2,5 eller 2,0 mmol/l [10]. I en Cox-regressionsmodell med justering för ålder, kön, rökning, hypertoni, diabetes, hjärtsvikt, tidigare statinbehandling och ursprungligt (studiestart) LDL-kolesterolvärde kunde vi visa att deltagare som (oavsett vilken behandlingsarm de tillhörde) nått LDL-kolesterol 2,0–2,5 mmol/l hade 16 procent högre risk att insjukna än de med LDL-kolesterol <2,0 mmol/l (riskkvot 1,16; 95 procents KI 1,02–1,33; P=0,023) (Tabell I).

Ytterligare ett argument för att aterogena lipoproteiner utövar sin effekt även vid LDL-kolesterol <2,0 mmol/l var att kvoten mellan det aterogena apolipoprotein B och det skyddande apolipoprotein A1 (ApoB/A1) hade en klar relation till kardiovaskulära händelser.

Relevans för svenska förhållanden

Målvärde för LDL-kolesterol. Huvudbudskapet i den utökade CTT-analysen är således att en intensivare statinbehandling resulterar i ytterligare minskning av kranskärlsdöd, ikke-dödlig hjärtinfarkt, revaskularisering av kranskärlen och ischemisk stroke, att minskningen i risk per mmol/l sänkning av LDL-kolesterol är oberoende av utgångsvärdet för LDL-kolesterol och att detta även gäller patienter med LDL-kolesterol initialt <2,0 mmol/l.

Dessa resultat skulle således inte i och för sig innebära att LDL-kolesterolnivå <2,0 mmol/l borde uppnås, vilket jag förfäktat i ett tidigare inlägg i Läkartidningen [9]. I stället implicerar CTT-analysen att riskutsatta patienter skulle ha glädje av intensiv statinbehandling även om deras utgångs-LDL-kolesterol redan är <2,0 mmol/l. Vår subgruppsanalys [10] av IDEAL-studien stödjer att detta äger giltighet även för högriskpatienter i Sverige.

Bör då svenska författare av riktlinjer för prevention av kärlsjukdom mot denna bakgrund i framtiden förespråka maximal LDL-kolesterolsänkning för alla patienter med starkt förhöjd kärlsjukdomsrisk? Ett exempel på moderna riktlinjer för lipidbehandling i kardiovaskulär prevention är de kanadensiska. Redan 2009 utgav Canadian Cardiovascular Society riktlinjer baserade på inte minst den första CTT-analysen [11], http://www.ccs.ca (klicka på »guidelines«). För individer med måttlig till hög risk för kardiovaskulär sjukdom rekommenderas LDL-kolesterol <2 mmol/l eller 50 procents

■ fakta 1. Riktlinjer från Canadian Cardiovascular Society

Mål för LDL-kolesterol (och apoB) för individer med hög eller måttlig kardiovaskulär sjukdomsrisk

- Primärt mål är minskning av LDL-kolesterol till <2,0 mmol/l eller 50 procents relativ reduktion.

- ApoB <0,80 g/l rekommenderas som primärt alternativt mål.
- Nästan alla kliniska studier använder LDL-kolesterol som vägledning för behandling.

reduktion av LDL-kolesterol (Fakta 1). För typ 2-diabetiker med kärlsjukdom finns målvärdet <1,8 mmol/l redan formulerat i europeiska riktlinjer [12].

Efter publikationen av den utökade CTT-analysen framstår Socialstyrelsens gällande rekommendation om LDL-kolesterol <2,5 mmol/l hos patienter med hög kardiovaskulär risk som alltför konservativ och ineffektiv.

Relevans för val av statin/lipidsänkare. De praktiska kliniska konsekvenserna av resultaten i den utökade CTT-analysen bör vara förnyad fokusering på LDL-kolesterol och en aktivare inställning i läkarkåren vad gäller denna riskfaktor. I första hand måste ytterligare fokus läggas på livsstil och val av rätt mat. Generiskt simvastatin kan i vissa fall rendera LDL-kolesterol <2,0 mmol/l; i IDEAL-studien nådde 12–15 procent av de simvastatinbehandlade patienterna detta värde med en dagsdos på 20–40 mg [10].

SEARCH-studiens slutresultat bekräftar att risken för myopati är ökad vid dosstorlek 80 mg simvastatin, och författarna till SEARCH-studien föreslår själva att annan behandling ska nyttjas när så krävs [13]. Jag har tidigare varnat i Läkartidningen för dosen 80 mg simvastatin [14]. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har nyligen utfärdat en varning för att använda 80 mg simvastatin dagligen, i synner-

het i kombination med något av 13 andra läkemedel [15].

Ökad användning av atorvastatin och rosuvastatin torde dock vara ofrånkomlig. Vi har tidigare påvisat kostnadseffektiviteten av atorvastatin i jämförelse med simvastatin med utgångspunkt från IDEAL-studiens resultat [16]. Atorvastatin mister sannolikt sitt patent inom det närmaste året och kommer därmed att bli väsentligt billigare.

Konklusion

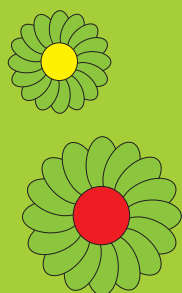
Den nyligen publicerade utökade analysen av Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration visar att statinbehandling i sekundärprevention minskar risken för kärlsjukdom även om initialt LDL-kolesterol är <2,0 mmol/l. Att detta gäller även svenska patienter illustreras i IDEAL-studien. Svenska målvärden för LDL-kolesterol i sekundärprevention bör därför sänkas, och även patienter med låga LDL-kolesterolvärden bör statinbehandlas.

Simvastatin 80 mg dagligen bör undvikas på grund av ökad risk för myopati.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har mottagit konsultationsarvoden och erhållit forskningsanslag från Amgen, AstraZeneca, Karobio, MSD, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis.*

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 2009. ISBN978-91-86585-94-5. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-3-22>
2. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009; 30(9):1046-56.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45.
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.
7. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-69.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
9. Olsson AG. Lägre LDL-kolesterol är bättre! Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling. *Läkartidningen*. 2006;103:22-3.
10. Olsson A, Lindahl C, Holme I, Fayyad R, Faergeman O, Kastelein J, et al (on behalf of the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group). LDL cholesterol goals and cardiovascular risk during statin treatment: the IDEAL study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(2):262-9.
11. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493):1267-78.
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
13. SEARCH Study Collaborative Group, Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): Characteristics of a randomized trial among 12 064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J*. 2007;154(5):815-23, 823.e1-6.
14. Olsson AG. Varning för simvastatin 80 mg! *Läkartidningen*. 2009; 106:2549-51.
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>
16. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jönsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*. 2007;28(12):1448-53.



Sommaradress?

Om du vill ta med Läkartidningen på semestern, anmäl då detta senast den 8 juni 2011.

Tel: 08-790 33 41

Fax: 08-20 21 50

E-post: pren@lakartidningen.se

Läkartidningen