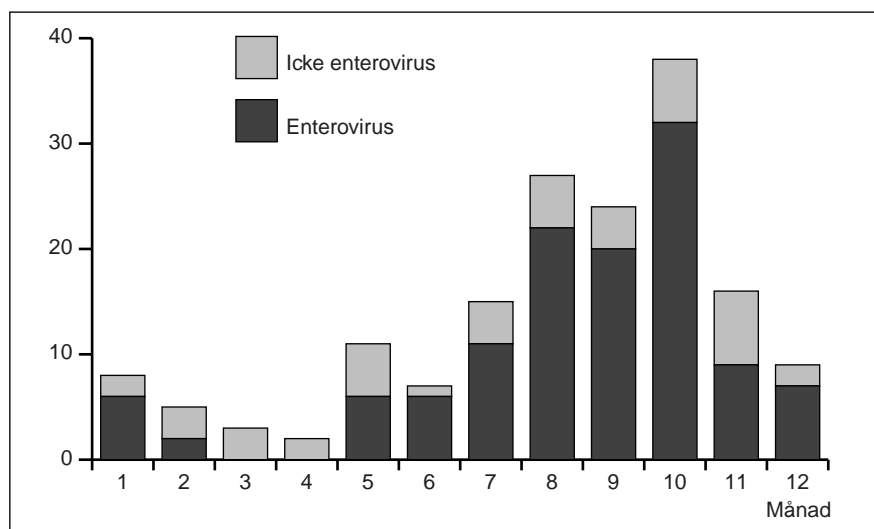


Enterovirusdiagnostik angelägen men bör bedrivas med urskillning

Det diagnostiska utbytet vid enterovirusdiagnostik är idag mycket litet i Sverige. Samtidigt missas sannolikt enterovirusdiagnos i många fall av akut serös meningit. Polymeraskedjereaktionstest (PCR) på likvor bör därför utföras rutinmässigt vid meningoencefalit. Serologi och virusisolering på feces är indikerade vid peri/myokardit samt vid vissa kroniska hjärtsjukdomar. Enterovirus-PCR på serum bör utföras i de fåtaliga fallen av sepsisliknande tillstånd hos nyfödda och hos patienter med svår hypogammaglobulinemi. I övrigt är enterovirusdiagnostik mycket sällan indicerad på kliniska grunder. Av epidemiologiska skäl, bland annat avseende polio, kan det ibland vara viktigt att utföra virusisolering för att typbestämma enterovirus, speciellt vid parestillstånd.

Under en försommarmånad 1998 togs 326 prov i Sverige för enterovirusdiagnostik [1]. Enterovirusdiagnosen kunde bekräftas i 2 procent av dessa prov. Mot bakgrund av det blygsamma diagnostiska utbytet och det faktum att man på många håll i Sverige inte bedriver rutinmässig enterovirusdiagnostik vid akut serös meningit finns det skäl att diskutera hur denna diagnostik bör utnyttjas på bästa sätt. Ändamålsenligheten i denna diagnostik betingas inte bara av den diagnostiska nyttan i det enskilda fallet utan också av att den epidemiologiska övervakningen är viktig, bland annat avseende polio. Enterovirusdiagnostiken är därmed av övergripande nationellt värde.



Figur 1. Månadsvariation av serös meningit i Örebro 1985–1989.

logiska övervakningen är viktig, bland annat avseende polio. Enterovirusdiagnostiken är därmed av övergripande nationellt värde.

Avsikten med denna översikt är att ge kliniska synpunkter på enterovirusdiagnostik och definiera de sjukdomstillstånd där denna diagnostik är av störst värde.

Bakgrund och epidemiologi

Enterovirus tillhör, tillsammans med rhinovirus, familjen picornaviridae. Detta är, som namnet (picoRNA) anger, små RNA-virus. Det finns 67 olika typer av enterovirus: poliovirus 1–3, echovirus (31 serotyper), coxsackie A-virus (23 serotyper), coxsackie B-virus (6 serotyper) och enterovirus 68–71. Poliovirus förekommer nästan inte i Sverige på grund av generell vaccination mot detta virus. Sporadiska utbrott har dock, även på senare år i västvärlden, förekommit i ovaccinerade grupper (Nederländerna 1992–1993) eller då bristfälligt vaccin använts (Finland 1985) [2, 3]. Echovirus är den vanligaste enterovirustypen i Sverige. Lokala utbrott med en viss enterovirustyp är vanliga, vilket brukar resultera i anhopningar av meningitfall.

Enterovirusinfektioner uppvisar en tydlig årstidsvariation med störst antal fall under sensommar och höst (Figur

1). Viruset drabbar framför allt barn och yngre vuxna och sprids fekal-oralt eller ibland via droppsmitta.

SJUKDOMSBILDER

Enterovirus kan orsaka ett brett spektrum av symtombilder, och subkliniska infektioner är vanliga. Tabell I visar de viktigaste kliniska sjukdomsbilder som förekommer vid enterovirusinfektion. Meningoencefalit är den mest signifikanta typen av enterovirusinfektion. Peri/myokardit och svåra sepsisliknande tillstånd hos nyfödda eller patienter med svår hypo- eller agammaglobulinemi är också viktiga manifestationer av enterovirus. Det är därför viktigt att bedriva adekvat enterovirusdiagnostik vid dessa sjukdomstillstånd. Vid övriga sjukdomsbilder är däremot enterovirusdiagnostik normalt av mindre värde. För närvarande finns ingen specifik terapi för kliniskt bruk, men utveckling och utvärdering av antivirala medel mot enterovirus pågår [4].

CNS-sjukdom

Enterovirusmeningit är ofta förenad med dubbelinsjuknande varvid patienten först insjuknar med lätt feber och förkylningssymtom i några dagar. Efter ett symptomfritt intervall på några dagar tillkommer meningitstadiet med feber,

Författare

MARTIN GLIMÅKER

biträdande överläkare, infektionskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

LARS LINDQUIST

överläkare, verksamhetschef, infektionskliniken, Huddinge sjukhus.

huvudvärk, ljusskygghet, kräkningar och nackstelhet. Meningitsymtomen avklingar successivt under några dagar upp till ett par veckor. I enstaka fall drabbas patienten av postmeningitsyndrom, karaktäriserat av trötthet, koncentrationssvårigheter och huvudvärkstendens. Hos immunologiskt friska personer läker dock sjukdomen i stort sett alltid spontant. Encefalit och cerebellär ataxi är ovanliga vid enterovirusinfektioner men kan förekomma, främst hos nyfödda eller immundefekta patienter. Poliovirus kan orsaka myelit med slappa asymmetriska pareser samt ibland meningit med eller utan myelit. Enterovirus 71 kan också resultera i myelit med pareser, medan övriga enterovirustyper mycket sällan ger upphov till myelit [5].

Hjärtsjukdom

Enterovirus, framför allt coxsackie B-virus, är en av de vanligaste orsakerna till akut peri/myokardit [5]. Hjärtengagemanget föregås ofta av en feberperiod kombinerad med symptom från övre luftvägarna eller generell muskelsmärta. Peri/myokarditen är ofta symptomlös men kan ge bröstsmärtor och hjärtklappning eller arytmi-känsla samt i enstaka fall plötslig hjärtdöd. Enterovirus har också rapporterats kunna orsaka subakut eller kronisk hjärt-sjukdom som dilaterad kardiomyopati eller arytmo-gen högerkammardysplasi [5, 6]. Detta är ovanliga men mycket allvarliga sjukdomar med risk för hjärtsvikt eller arytmier och relativt hög dödlighet.

Intrauterin och perinatal sjukdom

På senare år har enterovirus uppmärksammas som orsak till intrauterin infektion med risk för tillväxthämning eller hydrops fetalis [7]. Om modern insjuknar med enterovirusviremi i slutet av graviditeten kan barnet infekteras transplacentärt just före födseln. Detta har resulterat i mindre utbrott av svåra sepsisliknande tillstånd med viss dödlighet hos nyfödda barn på BB-avdelning [8].

Övriga sjukdomsbilder

Även om enterovirus utsöndras i feces under lång tid orsakar det mycket sällan diarré eller andra mag-tarmsvår. Övre luftvägsinfektion är en vanlig manifestation vid enterovirusinfektion. En speciell form är herpangina där blåsor eller enanterm i svalget orsakar halsont och sväljningssmärta. Dessa symptom kombinerade med utslag/blåsor på händer och fötter ses vid vissa coxsackie A-virusinfektioner och benämns »hand, foot and mouth disease».

Flera olika typer av enterovirus, främst echovirus, kan orsaka ett gene-

Tabell 1. De viktigaste kliniska sjukdomsbilderna vid enterovirusinfektioner och förslag till enterovirusdiagnostik.

| Sjukdomsbild | Virusisolering | | PCR | | | | Serologi | |
|----------------------------------|----------------|-------|--------|-------|-------|--------|-----------------|-----|
| | Likvor | Feces | Likvor | Feces | Serum | Biopsi | IgG | IgM |
| Akut okomplicerad meningit | - | - | +++ | - | - | - | - | - |
| Meningit med komplicerat förlopp | - | + | +++ | - | - | - | ++ | + |
| Encefalit | - | ++ | +++ | - | - | - | ++ | ++ |
| Myelit med pares | + | +++ | + | (+) | - | - | +++ | (+) |
| Peri- eller myokardit | - | +++ | - | - | - | +++ | +++ | ++ |
| Sepsisliknande bild | | | | | | | | |
| nyfödda | - | ++ | (+) | - | +++ | - | ++ ¹ | - |
| hypo/agammaglobulinemi | - | +++ | (+) | - | +++ | - | - | - |
| Epidemisk myalgi | - | (+) | - | - | - | - | - | - |
| Luftvägssyndrom | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Exantem/enanterm | - | - | - | - | - | - | - | - |

+++ = bör utföras rutinemässigt

++ = bör utföras i andra hand vid komplicerad sjukdom

+ = bör normalt inte utföras men kan ibland bli aktuellt vid mycket speciella tillstånd

(+) = bör mycket sällan utföras

- = rekommenderas inte

¹ = enbart modern

rellt exantem. Epidemisk myalgi eller pleurodyni (Bornholmssjuka) orsakas av coxsackievirus. Vid detta tillstånd besväras patienten framför allt av muskelsmärta från toraxregionen. Om inte peri/myokardit tillstöter är dessa sjukdomstillstånd ofarliga och läker spontant. På senare år har dock svårare infektioner med viss dödlighet uppmärksammas, speciellt vid infektion med enterovirus 71 [5]. Patienter med hypo- eller agammaglobulinemi löper risk att drabbas av allvarligare enterovirusinfektioner såsom kronisk meningoencefalit eller svåra feberepisoder.

ENTEROVIRUSDIAGNOSTIK

Virusisolering från likvor och feces har sedan 1950-talet utgjort basen för enterovirusdiagnostik. Detta är för närvarande den enda metoden med vilken man kan typbestämma enterovirus. Den är dock relativt tidskrävande, och svar erhålls oftast först efter 1–2 veckor. Många typer av coxsackie A-virus växer också dåligt i cellkultur. Känsligheten är drygt 80 procent i feces och drygt 50 procent i likvor vid meningit [9]. Specificiteten vid fecesisolering är inte hundraprocentig eftersom virus utsöndras i avföringen under relativt lång tid efter infektion, framför allt hos barn. Vid polio kan viruset ofta isoleras från feces men sällan från likvor.

Serologiska test för påvisande av IgG-antikroppar mot enterovirus kräver »parade» sera, ett från akutfasen av sjukdomen och ett 2–3 veckor senare, för att detektera stegring av antikroppsaktiviteten. Enzyme immune assay (EIA) uppvisar något bättre känslighet (ca 65 procent) än komplementbind-

ning (ca 50 procent) [9]. Specificiteten är god hos båda testen. Neutralisations-test används knappast rutinemässigt idag på grund av att det är relativt arbetskrävande. IgM-antikroppar uppträder tidigt i sjukdomsförloppet (efter några dagar) och kvarstår begränsad tid (3 månader–1 år) varför ett serumprov räcker för diagnostik. EIA-testet, vilket används oftast, har en känslighet på ca 75 procent. Specificiteten är dock bristfällig, men vid serös meningit är det positiva prediktiva värdet ändå högt på grund av den höga prevalensen av enterovirus i denna patientgrupp [9]. Utveckling av nya enterovirus-IgM-test med hjälp av polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) pågår [10].

PCR innebär att enterovirus-specifikt RNA kan påvisas i likvor, blod, feces och biopsimaterial från patienter med enterovirusinfektioner [6, 9, 11, 12]. Med denna PCR-metod kan man på en dag detektera RNA-sekvenser som är gemensamma för hela enterovirusgruppen, inklusive poliovirus [12]. Man kan påvisa samtliga sekvenserade enterovirustyper men inte typbestämma enterovirusfyndet med denna metod. Vid meningit har PCR på likvor uppvisat betydligt högre känslighet än virusisolering (ca 95 procent), och även specificiteten är hög [9]. Hög känslighet erhålls också med PCR på feces, men specificiteten kan vara bristfällig eftersom små mängder enterovirus-RNA utsöndras i feces under lång tid efter infektion. Känsligheten för PCR på blod är inte fastställd men torde vara lägre än för likvor- och feces-PCR vid meningit och högre vid sepsisliknande tillstånd hos nyfödda [11]. PCR-metoden kan också appliceras på biopsimaterial, framför allt från hjärtat. En kom-

ination av virusodling och PCR kan sannolikt förbättra sensitiviteten ytterligare vid analys av biopsimaterial [12].

CNS-diagnostik

Orsaken till akut serös meningit är i de allra flesta fall virusinfektion men har i tidigare studier förblivit okänd i cirka hälften av fallen. Anledningen till att etiologin i många fall av serös meningit tidigare inte kunnat fastställas är sannolikt dels att provtagningen varit ofullständig, dels att diagnostiken varit bristfällig, framför allt avseende enterovirus. Med förbättrad provtagning och diagnostik har man på senare år visat [5, 9] att enterovirus svarar för 60–80 procent av antalet serösa meningiter (Figur 1).

I det akuta skedet är det ofta svårt att skilja mellan olika typer av serös meningit. Ibland, framför allt hos barn, är det också svårt att initialt avgöra om meningiten orsakas av bakterier eller av virus. Eftersom vissa typer av serös meningit (herpes simplex, Borrelia, tuberkulos etc) och purulent bakteriell meningit ska behandlas är det differentialdiagnostiskt viktigt att bedriva enterovirusdiagnostik. Studier har också visat att tidig enterovirusdiagnostik vid akut meningit kan förkorta vårdtid och antibiotikabehandling [13]. Det är också viktigt att bedriva enterovirusdiagnostik för att upptäcka eventuella polioutbrott och mer virulenta stammar av enterovirus.

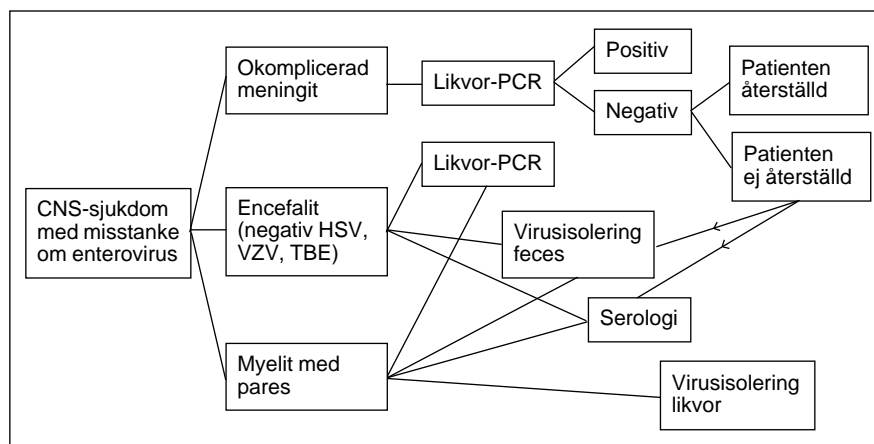
Diagnostik av enterovirusmeningit är indicerad, men analysvalet bör ske med urskillning där hänsyn tas till sjukdomens svårighetsgrad, de olika metodernas tillförlitlighet och snabbhet samt kostnad. Följande analysval kan tillämpas (Figur 2):

1. Vid akut, okomplicerad serös meningit tas serum- och likvorprov vid ankomsten. PCR på likvor utförs. Om enterovirusspecifikt RNA påvisas är enterovirusdiagnosen fastställd och ytterligare diagnostik inte indicerad.

2. Om likvor-PCR är negativt, diagnosen fortfarande är oklar och patienten inte är återställd efter ca 2 veckor bör ytterligare enterovirusdiagnostik utföras. IgG-EIA och IgM-EIA analyseras på parade sera, och virusisolering utförs på feces. Om serologin utfaller positivt och/eller enterovirus påvisas i feces är enterovirusdiagnosen sannolik.

3. Vid encefalit och cerebellit bör man i akutskedet, förutom likvor-PCR, utföra serologiska test och fecesisolering avseende enterovirus, om annan diagnos, såsom herpes simplex, varicella-zoster eller TBE-virus, inte erhållits.

4. Om myelitsymtom med pareser föreligger är det mycket viktigt att utföra virusisolering på feces eftersom po-



Figur 2. Diagnostiskt flödesschema vid misstanke om enterovirusorsakad CNS-sjukdom. Samtliga linjer indikerar flöde åt höger utom de som markerats med pil. HSV = Herpes simplex-virus. VZV = Varicella-zoster-virus. TBE = Tick-borne encephalitis virus. PCR = Polymeraskedjereaktion.

liovirus utsöndras fekalt. Det diagnostiska utbytet av virusisolering och PCR i likvor torde däremot vara litet eftersom poliovirus sällan förekommer i likvor [14]. Analyserna bör ändå utföras vid dessa mycket ovanliga tillstånd på grund av att andra enterovirusarter än polio kan orsaka myelit. Serologi med neutralisationstest bör också utföras vid poliomisstanke.

Med detta selektiva diagnostiska förfarande utnyttjas PCR-metodens snabbhet och överlägsna sensitivitet vid meningoencefalit samtidigt som kostnaden är lägre än då man rutinemässigt utför virusisolering. Man slipper också i flertalet fall den långsamma serologiska diagnostiken. Eftersom enterovirusmeningiter nästan alltid läker relativt snabbt utan restsymtom, till skillnad från vid herpes simplex och TBE-virusinfektioner, innebär en snabb enterovirusdiagnos att patienten inte behöver uppföljning och att kostnaderna för detta sparas.

Virusisolering är idag det enda sättet att typbestämma enterovirus. I framtiden kan det också bli möjligt att göra det med hjälp av PCR [12]. Typning av enterovirusfynd är en förutsättning för att upptäcka eventuella polioutbrott eller mer virulenta typer av enterovirus. Däremot är virustypning sällan av större klinisk vikt vid en okomplicerad serös meningit. Huvudskälet till att utföra virusisolering i dessa fall är alltså epidemiologiskt, i första hand för att efterleva WHO:s krav på poliodiagnostik. WHO räknar med att polio inom några år ska vara en utrotad sjukdom. Idag är det i praktiken endast i Afrika och delar av Asien som polio utgör ett påtagligt problem. Det finns dock ett nationellt intresse att även i fortsättningen följa vilka enterovirusarter som cirkulerar i samhället. Detta är en smittskyddsangelägenhet och bör initieras och bekostas av smittskyddsansvarig instans. Vid mer djupgående CNS-engagemang såsom encefalit eller myelit är det dock av kliniska skäl viktigt

att typbestämma eventuella enterovirusfynd.

Diagnostik vid hjärtsjukdom

Enterovirus är en av de vanligaste orsakerna till peri- eller myokardit. Vid dessa tillstånd bör därför enterovirusdiagnostik bedrivas. Vid positivt fynd bör man eftersträva typning av enteroviruset. I fall av akut peri/myokardit bör man därför utföra virusisolering från feces. Eftersom peri/myokarditen oftast uppkommer efter 1–2 veckors infektion söker patienten ofta sjukvård för sent för att man ska kunna detektera titerstegring av IgG-antikroppar. Man bör dock analysera parade sera med EIA avseende enterovirus även om sensitiviteten är relativt låg. Man bör också utföra IgM-EIA, men specificiteten är bristfällig. Vid plötslig hjärtöd och misstanke om peri/myokardit, dilaterad kardiomyopati eller arytmogen högerkammardysplasi föreligger, bör enterovirus-PCR (eventuellt i kombination med virusodling) utföras på biopsimaterial från hjärtat.

Intrauterin och perinatal diagnostik

Vid svåra sepsisliknande tillstånd hos nyfödda, då annan diagnos är osannolik, bör enterovirus-PCR på blod och fecesisolering utföras avseende såväl barnet som modern. Sensitiviteten hos enterovirus-PCR på serum är inte fastställd, men testet har i flera svåra fall givit korrekt diagnos [8]. Serologi med analys avseende IgG-antikroppar i parade sera kan utföras avseende modern men är inte av värde när det gäller barnet.

Diagnostik vid övriga tillstånd

Det diagnostiska utbytet av rutin-

mässig enterovirusdiagnostik vid luftvägsinfektioner och diarréstillstånd är mycket litet. Det positiva prediktiva värdet av enterovirus-IgM-EIA samt PCR och virusisolering på feces är i dessa fall mycket lågt på grund av testens relativt låga specificitet och att prevalensen av enterovirus är låg i dessa grupper. Sensitiviteten hos IgG-analyserna är omkring 50 procent. Det är därför i regel inte motiverat att utföra någon form av enterovirusdiagnostik vid dessa tillstånd.

I de mycket fåtaliga fallen av svåra febertillstånd hos patienter med svår hypo- eller agammaglobulinemi bör enterovirus-PCR på serum och virusisolering från feces utföras. Vid dessa tillstånd är serologiska analyser av mindre värde.

Sammanfattning

Enterovirus dominerar kraftigt som meningitersak varför det är viktigt att diagnostisera detta virus vid akut serös meningit. Diagnostiken baseras i första hand på PCR i likvor. Vid allvarliga tillstånd, såsom encefalit, myelit, perimyokardit och sepsisliknande sjukdomsbild hos nyfödda eller patienter med hypo- eller agammaglobulinemi, är det dessutom viktigt att typbestämma eventuella enterovirusfynd. Virusisolering bör därför utföras på dessa patienter. Vid övriga sjukdomstillstånd däremot har enterovirusdiagnostiken normalt ett underordnat kliniskt värde och rutinmässig enterovirusdiagnostik saknar värde vid luftvägssyndrom och gastroenterit.

Referenser

- Norrby E. Report of the national committee for the certification of the eradication of poliomyelitis in Sweden. Stockholm: Socialstyrelsen 1998.
- Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort HGAM, Malders MN, Conynvan Spaendonck MAE et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands 1992-93. *Lancet* 1994; 334: 665-7.
- Hovi T, Huovilainen A, Kuvonen P, Pöyry T, Salama N, Cantell K. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland; Widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986; 1: 1427-32.
- Fohlman J, Pauksen K, Hyypiä T, Eggertsen G, Ehrnst A, Ilbäck NG et al. Antiviral treatment with WIN 54954 reduces mortality in murine coxsackievirus B3 myocarditis. *Circulation* 1996; 94: 2254-9.
- Melnick JL. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howly PM, eds. *Virology*. 3 ed. New York: Raven Press, 1996: 655-712.
- Heim A, Grumbach I, Hake S, Müller G, Pring-Åkerblom P, Mall G et al. Enterovirus heart disease of adults: A persistent, limited organ infection in the presence of neutralizing antibodies. *J Med Virol* 1997; 53: 196-204.

- Van den Veyver IB, Ni J, Bowles N, Carpenter RJ Jr, Weiner CP, Yankowitz J et al. Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. *Molecular Genetics & Metabolism* 1998; 63: 85-95.
- Takami T, Kawashima H, Takei Y, Miyajima T, Mori T, Nakayama T et al. Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. *J Clin Virol* 1998; 11: 67-75.
- Glimåker M. Enteroviral meningitis: Diagnostic methods and aspects on the distinction from bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992; suppl 85: 1-64.
- Aspholm R, Shusheng Z, Fohlman J, Frisk G, Friman G, Blomberg J. A novel serological technique: Polymerase chain reaction enhanced immunoassay (PIA). Application to enterovirus IgM diagnosis. *J Virol Methods*. Under publ.
- Thorén A, Robinson AJ, Maguire T, Jenkins R. Two-step PCR in the retrospective diagnosis of enteroviral viremia. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 137-41.
- Muir P, Kämmerer U, Korn K, Mulders MN, Pöyry T, Weissbrich B et al. Molecular typing of enteroviruses: Current status and future requirements. The European Union concerted action on virus meningitis and encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 202-27.
- Wildin S, Chonmaitree T. The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of viral meningitis. *American Journal of Diseases of Children* 1987; 141: 454-457.
- Van Vliet KE, Glimåker M, Lebon P, Klapper PE, Taylor CE, Ciardi M et al. Multicenter evaluation of the Amplicor enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. The European Union concerted action on virus meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2652-7.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

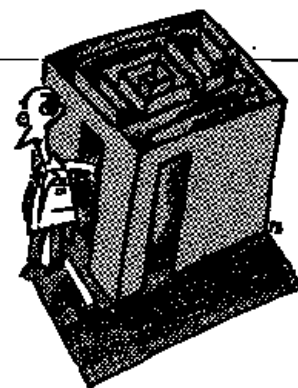
Enterovirus diagnosis important, but should be used discriminantly

Martin Glimåker, Lars Lindquist

Läkartidningen 1999; 96: 3516-9.

While the enterovirus diagnostic test positive rate is very low in Sweden, many enterovirus diagnoses are probably missed, owing to inappropriate testing, in patients with acute aseptic meningitis. In the article it is recommended that the cerebrospinal fluid PCR (polymerase chain reaction) test should be performed routinely in cases of acute aseptic meningitis. Serology and virus isolation in stool are indicated in cases of acute pericarditis or myocarditis, or certain chronic heart diseases. The PCR test should be performed in serum in the few cases of sepsis-like diseases in newborns or patients with hypogammaglobulinaemia. Otherwise, enterovirus diagnosis is very seldom justified on clinical grounds. For the purpose of poliovirus surveillance, enterovirus isolation may be important for virus typing, especially in cases of paralytic conditions.

Correspondence: Dr. Martin Glimåker, Senior Consultant, Dept of Infectious Diseases, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm,



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19