

Prenatal riskbedömning för kromosomavvikelse

Kombination av ultraljud och biokemiskt test – den mest effektiva metoden



PETER CONNER, med dr, överläkare, Centrum för fostermedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
peter.conner@karolinska.se
ANNA MARSK, ultraljudsansvarig, UltraGyn, Stockholm
MARIUS KUBLICKAS, med dr, överläkare, Centrum för fostermedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
HARALD ALMSTRÖM, med dr,

verksamhetschef, UltraGyn, Stockholm
SVEN GUSTAFSSON, docent, sektionschef, överläkare, klinisk kemi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm
MAGNUS WESTGREN, professor, Centrum för fostermedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sedan tre decennier är det i Sverige praxis att erbjuda gravida kvinnor över en viss ålder fostervattenprov alternativt moderkaksprov för upptäckt av kromosomavvikelse hos fostret. Indikationen är oftast oro hos den gravida kvinnan, eftersom risken för att föda ett barn med kromosomavvikelse ökar med stigande ålder.

I början av 1970-talet blev det möjligt att fastställa fostrets kromosomuppsättning genom odling av amniocyter. Åldersgränsen sattes då till 37 års ålder; 5 procent av de gravida var då över 37 år. Under de senaste decennierna har medelåldern för barnafödelse förskjutits uppåt, från 27 år under 1970-talet till drygt 31 år idag. Idag är var femte gravid kvinna över 35 år; i vissa storstadsregioner är åldern ännu högre.

De flesta kvinnor i västvärlden föder idag bara 1–2 barn under sitt liv. I gruppen yngre kvinnor (<35 års ålder) föds cirka 40–50 procent av barnen med Downs syndrom [1]. Allt fler yngre kvinnor har idag kännedom om och önskar ta del av de nya fosterdiagnostiska metoder som finns tillgängliga i såväl flera nordiska länder som resten av Europa.

Ultraljudsundersökning i andra trimestern

För 30 år sedan började gravida kvinnor erbjudas ultraljudsundersökning av fostret. Det huvudsakliga syftet med undersökningen har varit att fastställa antal foster, ange beräknat förlösningsdatum samt bedöma placentas läge. Samtidig granskning av fosteranatomin infördes på vissa kvinnokliniker i början av 1980-talet då man började kunna upptäcka akrani och njurmissbildningar.

Missbildningsdiagnostiken har sedan 1990-talet ökat i omfattning i och med att ultraljudsutrustningen – liksom operatörernas träning och färdighet – blivit bättre.

Numera ingår en detaljerad granskning av fosteranatomin rutinmässigt i ultraljudsundersökning vid de flesta kvinnokliniker sedan det 1998 rekommenderats i en SBU-rapport [2].

Vid avvikelser i fosteranatomin (t ex hydrocefalus, diafragmabráck, omfalocel, duodenalatrési och AV commune) är associerade kromosomavvikelse mycket vanliga – 15–50 procent av fallen – oavsett kvinnans ålder [3]. Erbjudande till de blivande föräldrarna om utredning av fostrets kromosomuppsättning med amniocentes bör i dessa fall ingå i grundutredningen, ef-

tersom tillstånden är ovanliga och utredningsfyndet kan vara avgörande för om modern önskar avbryta graviditeten eller om kirurgi eller annan behandling skall planeras postnalt.

»Soft markers« visar ökad risk. Under de senaste tio åren har man även börjat granska mer subtila förändringar i fosteranatomin, förändringar som i sig själva inte innebär någon missbildning men som ändå innebär ökad risk för kromosomavvikelse, s k soft markers.

Allt fler sådana markörer har upptäckts, och det finns nu ett dussintal beskrivna med association till framför allt Downs syndrom. Exempel på de mest använda markörerna är fetal hydronefros, kort lårben, tjockt nackskinn, hyperekogen tarm och ekogena foci i hjärtat.

I ett antal studier har man använt poängsystem för dessa markörer och upprättat ett »genetiskt sonogram«. I dessa studier har cirka 75 procent av foster med trisomi 21 kunnat identifieras [4, 5]. De flesta av studierna har dock varit retrospektiva till sin karaktär och också omfattat en selektiv högriskpopulation, som primärt remitterats för invasiv fosterdiagnostik. I många studier har man inte heller uppgivit om fynden har setts isolerade eller i samband med andra grövre avvikelser [6].

I prospektiva studier som genomförts i en lågriskpopulation vid väl renommerade universitetsanknutna kliniker i Skandinavien har betydligt sämre sensitivitet redovisats, endast 6 procent detektion av Downs syndrom i samband med rutinmässig ultraljudsundersökning i andra trimestern [7].

Ett annat problem är att de flesta av dessa ultraljudsmarkörer är ospecifika, och man har därför svårt att skilja mellan friska och sjuka foster. En »soft marker« kan ses hos cirka 10–15 procent av gravida vid den rutinmässiga ultraljudsundersökningen i graviditetsvecka 18. Det positiva prediktiva värdet är mycket lågt (≤ 1 procent) i en lågriskpopulation; för varje fall av Downs syndrom som detekteras måste tusentals gravida screenas och flera friska foster kommer att förloras sekundärt till invasiv provtagning.

Tjockt nackskinn, den starkaste markören. Tjockt nackskinn (≥ 6 mm) i andra trimestern är den starkaste markören,

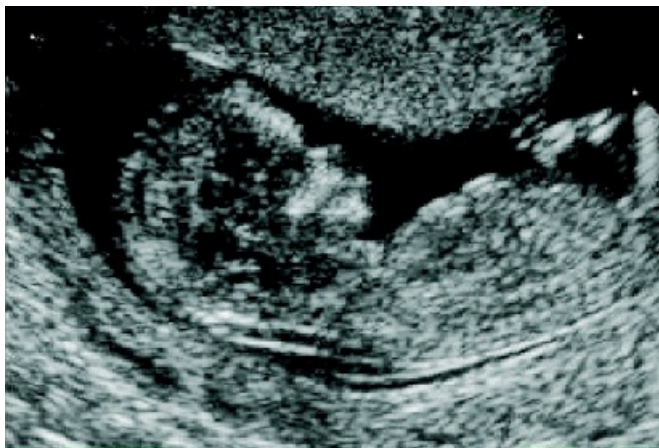
SAMMANFATTAT

En kombination av den gravida kvinnans ålder, mätning av fostrets nackupplärning med ultraljud och analys av fritt β -hCG och PAPP-A i serum under den första trimestern är idag den mest effektiva metoden för riskvärdering och tidig upptäckt av fetala kromosomavvikelse.

Detektionsfrekvensen med

denna kombinerade metod är cirka 90 procent.

Med denna metod som grund för urval av vilka gravida kvinnor som bör genomgå fosterdiagnostik skulle antalet invasiva prov avsevärt kunna minska samtidigt som detektionsfrekvensen av foster med kromosomavvikelse ökar.



Figur 1. Ultraljudsbild av foster med nackuppklarning (NUPP), graviditetsvecka 11.

och data från studier indikerar en cirka 17 gånger större risk för trisomi 21. Endast 4 procent av foster med Downs syndrom uppvisar dock denna markör, varför cirka 15 000 gravida måste undersökas för att ett foster med kromosomfel skall upptäckas [8].

I den svenska studien av nackuppklarning (NUPP) jämfördes en ny strategi med screening för Downs syndrom genom upptäckt av ökad nackuppklarning i första trimestern med dagens rutin för fosterdiagnostik, dvs erbjudande om ultraljud vid 18 graviditetsveckor och fostervattenprov till kvinnor >35 års ålder. I studien upptäcktes cirka 15 procent av fallen (6/41) med Downs syndrom i kontrollgruppen med hjälp av ultraljudsfynd av isolerade »soft markers« eller i kombination med andra avvikelser. Användandet av markörer bidrog sannolikt här till att skillnaden i detektionsfrekvens av kromosomavvikelser mellan dessa två undersökningsrutiner blev lägre än förväntat och att den inte var signifikant [9].

Biokemiska test i andra trimestern

Under 1970-talet beskrevs först användandet av alfafetoproteiner (AFP) i amnion och senare i maternellt serum för antenatal detektion av neuralrörsdefekter [10]. En policy för screening riktad mot dessa defekter har tillämpats i Storbritannien sedan mitten av 1970-talet och sedan 1980-talet även i USA.

Antalet födda barn med neuralrörsdefekter har mer än halverats i länder där sådan screeningpolicy tillämpats [11, 12].

Senare noterades sambandet mellan låga maternella AFP-värden i serum och trisomi 21 hos fostret [13]. Maternella serumnivåer av humant betakoriongonadotropin (β -hCG) befanns vara nästan dubblade vid Downs syndrom hos fostret [14], och ett trippeltest som även bedömde samtidig sänkning av okonjugerat östriol i serum utvecklades under slutet av 1980-talet [15].

Ett test med nackdelar. Med trippeltest kan cirka 60 procent av Downs syndrom-graviditeter detekteras om 5 procent av de undersökta utfaller testpositivt [16-18]. Testet kräver ultraljudsdatering av graviditeten, annars reduceras detektionsfrekvensen med cirka 10 procent.

Denna metod har flera nackdelar, bl a att riskberäkningen tar stor hänsyn till moderns ålder. För kvinnor i 40-årsåldern visas förhöjd risk i cirka hälften av fallen [19]. Dessutom blir fler kvinnor testpositiva vid IVF-graviditeter, och minskad sensitivitet ses vid insulinbehandlad diabetes mellitus och vid provtagning efter maternell blödning i tidig graviditet. Metoden kan

användas med sämre prestanda vid tvillinggraviditeter, men då måste hänsyn tas till att man inte vet vilket foster som är påverkat respektive är friskt.

Praktiskt genomförs undersökningen så att man tar blodprov på den gravida kvinnan under företrädesvis graviditetsvecka 15-22. Nivåerna av AFP, hCG och okonjugerat östriol används i en riskberäkningsformel, som samtidigt tar hänsyn till gestationsålder respektive maternell ålder. Resultatet betraktas som screeningpositivt om risken är högre än 1/250, den beslutsgräns då amniocentes idag erbjuds på åldersindikation. Med denna beräkningsmetod applicerad på en gravid population måste cirka 50 invasiva test utföras i gruppen med förhöjd risk för att detektera ett fall av trisomi 21 [18].

Ultraljudsundersökning i första trimestern

Langdon Down beskrev redan år 1866 att vissa individer hade för stor hudkostym och flacka ansikten [20]. 120 år senare insåg man att förtjockat nackskinn hos fostret i tidig graviditet var associerat med trisomi 21 och att det även var detekterbart med hjälp av ultraljud [21]. Under 1990-talet började man att screena för kromosomavvikelser med hjälp av påvisande av ökad nackuppklarning [22]. De första studierna var dock små, baserade på högriskpopulationer och retrospektiva [23].

The Fetal Medicine Foundation (FMF) i London genomförde den hittills största enskilda studien där 100 000 kvinnor undersöktes med NUPP-mätning hos fostret och där måttet tillsammans med moderns ålder kombinerades i en databaserad riskberäkningsformel. Om invasivt test erbjöds till de 8 procent av kvinnorna som enligt denna beräkning hade en risk över 1/300 kunde 80 procent av foster med trisomi 21 detekteras [24].

Dessa fynd har kunnat upprepas med liknande resultat i prospektiva studier vid ett tjugotal andra centra omfattande mer än 200 000 gravida och 900 fall av trisomi 21 hos fostret [9, 25].

Ökad nackuppklarning är även en markör för andra kromosomförändringar (trisomi 13, 18 och Turners syndrom) liksom för intrauterin fosterdöd samt missbildningar som diafragma-bräck och hjärtmissbildningar. Ökad nackuppklarning är också associerad med ett femtiotal genetiska syndrom [26, 27].

Risken för missbildningar och dåligt graviditetsutfall ökar med nackspaltens bredd, men om kromosomavvikelser utesluts och inga andra avvikelser syns hos fostret vid ett senare ultraljud kring 20 graviditetsveckor är graviditetsutfallet inte sämre vid en nackspalt <3,5 mm än vid övriga graviditeter [26].

NUPP-undersökning i graviditetsvecka 11-13. NUPP-mätningen genomförs med ultraljud i intervallet 11-13 + 6 graviditetsveckor på en förstoraad rak sagittal projektion av fostret (Figur 1). Efter 14 veckor uppvisar färre drabbade foster ökad nackspalt, och fosterläget är då oftast vertikalt, vilket försvårar mätningen. Det brukar gå att mäta fostrets nackspalt med abdominellt ultraljud hos 95-98 procent av gravida kvinnor [9, 28].

I Sverige har personalen vid i princip alla centra som erbjuder NUPP-undersökning fått teoretisk och praktisk utbildning inklusive examination via The Fetal Medicine Foundation (FMF) i London. FMF tillhandahåller dessutom ett riskberäkningsprogram baserat på data från mer än 100 000 gravida.

Metoden kräver tillgång till högupplösande ultraljudsteknik samt standardiserad metodik hos den särskilt tränade personalen för att erhålla reproducerbara mätningar.

Distributionen av mätningar hos den enskilda operatören, liksom hos hela ultraljudsenheten, måste regelbundet jämföras med distributionen i en större population. Studier har visat att en strategi där enskilda operatörer med avvikande distributioner identifieras och kan modifiera sin mätteknik genom systematiska och fortlöpande kvalitetskontroller ger högre detek-

TABELL 1. Antalet fosterdiagnostiska prov som krävs för att hitta ett fall av Downs syndrom baserat på åldersindikation respektive ökad risk enligt de olika riskberäkningsmetoderna [9, 18, 41].

Riskberäkningsmetod	Graviditetslängd vid testning (graviditetsvecka + dag)	Testpositiva, procent	Känslighet (sensitivitet), procent	Antal invasiva prov för att detektera ett fall av Downs syndrom på indikationen ökad risk
Moderns ålder (>35 år)	–	20	30–40	>90
Biokemiskt test i andra trimestern	15–20	5	65	50
Nackuppkläring	11–13 + 6	5	75	15
Kombinerat ultraljud och biokemiskt test i första trimestern	11–13 + 6	5	90	10

tionsfrekvens av kromosomavvikelser med färre falskt positiva fynd [29–31].

Biokemiska test i första trimestern

Även under första trimestern finns biokemiska markörer som kan användas för att diskriminera mellan graviditeter med trisomi respektive normal kromosomuppsättning hos fostret.

Vid trisomi 21 är de maternella serumnivåerna av fritt β -hCG högre och nivåerna av PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) lägre, mätt som multipler av medianen för den aktuella graviditetslängden, MoM (cirka 2 MoM respektive 0,5 MoM) vid jämförelse med normala graviditeter [32, 33]. Vid trisomi 13 och 18 är nivåerna av både fritt β -hCG och PAPP-A lägre än normalt [34, 35].

Om endast biokemiska markörer används i en riskberäkning tillsammans med maternell ålder är sensitiviteten vid screening för Downs syndrom cirka 60 procent om 5 procent av de undersökta är testpositiva [36, 37].

Prestandan för de två biokemiska markörerna varierar med gestationsålder. För fritt β -hCG ökar den diskriminerande förmågan vid graviditetsvecka 10–13, medan sensitiviteten minskar från 58 procent vid graviditetsvecka 10 till 27 procent vid vecka 13 [38, 39] för PAPP-A.

Kombination av ultraljud och biokemiskt test

Resultatet av ultraljudsmätning av nackuppkläring tycks vara oberoende av nivåerna av fritt β -hCG och PAPP-A i maternellt serum i första trimestern vid såväl normala graviditeter som graviditeter med numeriska kromosomavvikelser. De bägge metoderna kan därför kombineras, och i en retrospektiv studie fann man att detektionsnivån för trisomi 21 var 90 procent med kombinerat ultraljud och biokemiskt test då 5 procent av de undersökta var testpositiva [36]. Kombinationen ger cirka 15 procent högre sensitivitet än enbart NUPP-undersökning [40]. Dessutom blir färre äldre kvinnor (>40 år) testpositiva än om enbart NUPP-undersökning används vid riskberäkningen [41].

Prospektiva interventionsstudier har kunnat konfirmera resultaten från det stora antalet observationsstudier som baserar sig på matematiska beräkningar i efterhand. Hitintills finns data från totalt cirka 80 000 gravida och 450 fall av Downs syndrom i prospektiva studier där man erbjudit invasivt test vid en »cut-off« på i allmänhet 1/300. Genomsnittligt finner man även här detektionsnivåer på 91 procent [42–47].

Precis som tidigare beskrivits för ultraljudsmätningarna är det essentiellt att de biokemiska analyserna ger reproducerbara resultat och att de utförs vid ackrediterade laboratorier där kontinuerlig kvalitetsssäkring äger rum.

Erfarenheter i Norden

Nackuppklärmätning med eller utan biokemiska markö-

rer erbjuds nu som riskbedömningsmetod till en stor andel av gravida kvinnor i USA och övriga Europa liksom till kvinnor i våra nordiska grannländer Danmark, Finland och Island [41, 48, 49].

I Danmark gjorde Sundhedsstyrelsen år 2003 en utförlig genomgång av det aktuella läget inom fosterdiagnostiken och sammanfattade det i en arbetsrapport (<http://www.sst.dk/tilsyn/biomedicin/fosterdiagnostik/notat.aspx>). Därefter har man bestämt att ålderskriteriet som indikation för invasiv diagnostik skall avskaffas. I stället skall alla gravida – oberoende av ålder – ges möjlighet till utförlig information och på basis av detta själva besluta huruvida de vill genomgå fosterdiagnostiska undersökningar eller inte [50]. Icke-invasiva metoder som NUPP-mätning i kombination med biokemiska test under första trimestern förordas och är den helt dominerande metoden i storstadsregionerna. Vid Rigshospitalet i Köpenhamn, där man tillämpat erbjudande om denna kombinerade metod sedan 2003, har man noterat att det totala antalet invasiva provtagningar per år närmast halverats från 15 procent till 8 procent [Karin Sundberg, Köpenhamn, pers medd, 2006].

Inom kort kommer man även i Finland att ta beslut om en förändrad strategi för fosterdiagnostik och avskaffa åldersindikationen för amniocentes till förmån för i första hand icke-invasiva objektiva riskvärderingstest [Pekka Taipala, Kuopio, pers medd, 2006].

Framtida markörer och strategier

Den internationella trenden vad gäller riskvärdering under första trimestern går nu mot att – med tillägg av antingen ytterligare biokemiska markörer eller ultraljudsmarkörer – kunna reducera antalet testpositiva med bibehållen sensitivitet kring 90 procents nivå. En sådan kandidat är ADAM 12 (A disintegrin and metalloprotease 12), som även tycks kunna identifiera fall med risk för utveckling av preeklampsi senare under graviditeten [51–53]. Ultraljudsmarkörer som avsaknad av näsben, insufficiens i AV-klaffarna och blodflödesmätning i ductus venosus kan även användas i kombination med NUPP-mätning [54].

I länder med dålig tillgång till tränade ultraljudsoperatörer kan man tänka sig en policy att antingen primärscreena med biokemiska test tidigt i första trimestern och erbjuda NUPP-mätning endast till de cirka 20–25 procent med intermediär risk och inte ytterligare undersöka dem med mycket låg risk eller erbjuda invasiv provtagning direkt till dem med kraftig riskökning [55].

Vidare pågår forskning för att identifiera biokemiska markörer där nivåerna är specifikt gestationsåldersberoende och datera graviditeten med hjälp av dessa, detta för att kunna undvika ultraljudsundersökning, som annars är nödvändig. Humant placentärt laktogen (hPL) kan vara en sådan.

Dessa strategier skulle dock förmodligen ge sämre sensiti-

vitet än den nuvarande kombinerade metoden. Dessutom ger de inte heller ultraljudsundersökningens övriga fördelar, t ex detektion av flerbörd, andra missbildningar eller missfall.

Ålder – trubbigt instrument

Ålder som indikation för vilka som bör genomgå invasivt test under graviditet är ett trubbigt instrument; ett mycket stort antal invasiva prov måste göras för att detektera ett fall av kromosomavvikelse (Tabell I). Samtidigt leder komplikationer av dessa provtagningar sekundärt till att många friska foster spontant aborteras.

Individuell riskbedömning med en kombination av ultraljudsundersökning och biokemiskt test är en bättre metod för fördelar såväl för yngre kvinnor med ökad sensitivitet som för äldre kvinnor där de testpositiva utfallen blir färre.

Information och erbjudande av kombinerad riskberäkning kommer att sätta fokus på fosterdiagnostik redan i inledningen av graviditeten. Detta kan förorsaka ökad oro och funderingar kring dessa frågor innan utredningen är slutförd. De flesta kvinnor (95 procent) kommer dock att få ett » normalt » svar med låg risk vid undersökningen. Betydligt färre kvinnor än med dagens selektionsmetod behöver därmed genomgå invasiv provtagning med oro och risk för missfall.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Hagenfeldt K, Alton V, Axelsson O, Blennow M, Bojö F, Bygdeman M, et al. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*. 1992;340(8821):704-7.
- Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology*. 1994;193(1):135-40.
- Jorgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jorgensen C, Jensen FR, Bang J, et al. MULTISCAN – a Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(6):501-10.
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(8):1044-55.
- Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39 572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):537-45.
- Cuckle H. Established markers in second trimester maternal serum. *Early Hum Dev*. 1996;47 Suppl:S27-9.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67.
- Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonck JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1005-21.
- Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):641-4.
- Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1999;19(6):505-12.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1995;15(13):1227-40.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001-11.
- Aygidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30 564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1761-7.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1405-13.
- Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn*. 2004;24(10):774-80.
- Niemimaa M, Suonpaa M, Perheentupa A, Seppala M, Heinonen S, Laitinen P, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(6):404-8.
- Tabor A, Ulldberg N. Et nyt tilbud til alle gravide: screening for Downs syndrom og medfødte misdannelser. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(12-13):1399.
- Christiansen M, Olesen Larsen S. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn*. 2002;22(6):482-6.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning,
08-790 35 30, och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**