

# Prænatal diagnostik af kromosomsygdomme efter indførelse af risikovurdering for Downs syndrom

Afdelingslæge Susanne Kjærgaard,  
afdelingslæge Johanne M.D. Hahneemann,  
overlæge Lillian Skibsted, overlæge Lisa Neerup Jensen,  
overlæge Lene Sperling, overlæge Helle Zingenberg,  
overlæge Anette Kristiansen & professor Karen Brøndum-Nielsen

Kennedy Centret,  
Glostrup Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling,  
Gentofte Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling,  
Herlev Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling,  
Roskilde Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, og  
Næstved Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling,

## Resume

**Introduktion:** Efter Sundhedstyrelsens nye retningslinjer for fosterdiagnostik i 2004 er der indført et tilbud til alle gravide om risikovurdering for Downs syndrom. Vi har opgjort præ- og postnatal fundne kromosomafvigelse i tre amter i 2004, 2005 og 2006.

**Materiale og metoder:** Risikovurdering med kombineret risiko beregnet på grundlag af nakkefoldskanning af fosteret og blodprøve af den gravide blev introduceret i Københavns, Roskilde og Storstrøms Amter og omfattede ca. 1,1 mio. indbyggere. Antallet af fostervands- og moderkageprøver samt fostre og børn med trisomi 21 og andre kromosomsygdomme blev opgjort i perioden.

**Resultater:** Antallet af fostervands- og moderkageprøver faldt med ca. 40%. Der var en markant stigning i antallet af fostre med trisomi 21. Der blev født færre børn med Downs syndrom, men tallene er små.

**Konklusion:** Faldet i antallet af invasive prøver er i overensstemmelse med intentionerne i Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Stigningen i antallet af prænatalt diagnosticerede trisomier er forventelig. Undersøgelsen belyser ikke organisatoriske, rådgivningsmæssige og psykosociale problemer, hvilket der er behov for.

Sundhedsstyrelsen udsendte i september 2004 nye retningslinjer for fosterdiagnostik [1]. Alle gravide kvinder skal her efter tilbydes information om muligheder for prænatal screening og risikovurdering. Tilbuddet omfatter førstetrimesterscreening med nakkefoldskanning (ultralyd) og analyse af blodprøve fra den gravide (dobbeltest). Ud fra nakkefoldens tykkelse og værdier af serummarkører (PAPP-A og frit beta hCG) udregnes en kombineret risiko. Hvis risikoen for Downs syndrom er højere end 1:300, tilbydes der invasiv diagnostik (moderkage- eller fostervandsprøve), hvormed man med stor sikkerhed kan påvise/udelukke kromosomfejl. Desuden tilbydes misdannelsesskanning i 18-20. uge.

Tidligere fik kun gravide over 35 år tilbudt invasiv undersøgelse (bortset fra tilfælde med særlig indikation), og der var ikke noget tilbud til yngre kvinder. Opgørelser viser, at ca. 10% af de gravide fik foretaget en invasiv undersøgelse, heraf var dog kun ca. halvdelen på indikationen ætas (alder  $\geq 35$  år), de øvrige var overvejende pga. anxietas (ængstelse) [2]. Formålet med de nye retningslinjer var bl.a. at begrænse antallet af invasive undersøgelser, da disse er forbundet med en risiko på ca. 1% for utilsigtet fostertab [3]. Et andet aspekt var, at tilbuddet skule omfatte alle gravide uanset alder.

Siden 2005 har amterne været i gang med at implementere det nye tilbud til de gravide. Der er tale om en stor omlægning af hele fosterdiagnostikområdet.

For at vurdere virkningen af de nye retningslinjer har vi opgjort aktiviteter og resultater vedrørende de prænatale kromosomundersøgelser i tre amter: Københavns, Roskildes og Storstrøms Amter, der tilsammen dækker et befolkningsunderlag på ca. 1,1 mio.

Opgørelsen omfatter antallet af fostre med trisomi, triploidi og kønskromosomafvigelse. Vi har endvidere registreret antallet af fødte børn med trisomi. Opgørelsen omfatter årene 2004, 2005 og 2006.

Resultater af undersøgelser, der er foretaget på særlig indikation (f.eks. kendt kromosomafvigelse i familien) og påviste balancerede kromosomale rearrangementer, er ikke inkluderet i vores opgørelse.

## Materiale og metoder

### Patientunderlag

I undersøgelsen indgik gravide fulgt på de tre amters gynækologisk-obstetriske afdelinger. Gruppen af fødte børn udgøres af børn født på fødestederne i de tre amter, hvilket på grund af frit sygehusvalg ikke altid er sammenfaldende med bopælsamt. Desuden henvises visse kvinder med højrisikograviditeter til Rigshospitalet.

Ved krydskontrol med data fra børneafdelinger, fødeafdelinger og cytogenetisk centralregister er det sikret, at de fostre/børn, som indgår i undersøgelsen, har været fulgt i graviditeten af amternes fødeafdelinger.

De tre amter, Københavns (KbHA), Roskilde (RA) og Storstrøms (SA) Amter, har et befolkningsunderlag på henholdsvis 615.000, 239.000 og 261.000. Risikovurdering for Downs syndrom blev indført den 1. februar 2005 i KbHA, den 1. januar 2005 i RA og den 1. juli 2006 i SA.

I 2004 kunne gravide over 35 år i KbHA og RA selv vælge mellem nakkefoldskanning og moderkageprøve. Dvs. at 2004 var et år med begrænset tilbud om førstetrimesterscreening,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Prænatalet fundne trisomier.

Diagnose	Glostrup Hospital	Gentofte Hospital	Herlev Hospital	Roskilde Sygehus	Storstrømmens Sygehus	Antal
<i>2004</i>						
+13	0	1	0	0	0	1
+18	1	0	0	1	2	4
+21	3	3	2	2	2	12
Triploidi	0	0	1	0	0	1
<i>2005</i>						
+13	0	1	0	0	0	1
+18	0	2	0	1	2	5
+21	4	6	1	4	3	18
Triploidi	0	1	0	1	0	2
<i>2006</i>						
+13	0	0	1 mosaik	1	0	2
+18	1	2	2	1	0	6
+21	4	10	2	11	3	30
Triploidi	1	1	1	0	0	3

I 2005 påvistes desuden trisomi 13 i arborerede misdannede monokoriske tvillinger samt i et tilfælde af *missed abortion*. Hos begge var der desuden høj risiko ved nakkefoldskanning. I 2006 påvistes desuden trisomi 18 hos to arborerede fostre med abnormiteter påvist ved ultralydskanning. Triploidi blev desuden påvist i to tilfælde af *missed abortion* i henholdsvis 2005 og 2006.

2005 var et år med delvis tilbud, og 2006 var et år med næsten fuld dækning.

### Risikovurdering

Udregning af risikoen for Downs syndrom blev foretaget i computerprogrammet Astraia, som beregner risikoen for trisomi 21 samt trisomi 13 og 18. Risikoen er udregnet som risikoen for at være gravid med et foster med trisomi på tidspunktet for nakkefoldskanningen. Personalet, som foretog ultralydskanningerne, var certificeret ved Fetal Medicine Foundation.

Den benyttede skæringsgrænse for tilbud om invasiv prøve var 1:300. Dobbelttest blev foretaget på Statens Serum Institut (SSI) i KbHA indtil den 15. april 2005, i RA indtil den 1. januar 2005 og i SA indtil den 1. juli 2006. Herefter overgik analyserne til egne laboratorier. I de tilfælde, hvor dobbelt testen blev analyseret på SSI, blev der benyttet den angivne *likelihood ratio* (LR) fra SSI i kombination med risikoen fra nakkefoldskanningen.

### Kromosomanalyser, fluorescens in situ-hybridiseringsanalyser og kvantitativ fluorescens-polymerasekædereaktion

Kromosomanalyserne blev udført på Kennedy Centrets laboratorium på dyrkede celler fra chorion villus-biopsi (CVS) eller amnionvæske (AC). I graviditeter med særlig høj risiko blev der primært udført hurtigdiagnostik af trisomi 13, 18 og 21 i henhold til rekvisition fra de gynækologiske afdelinger. Hurtiganalyserne blev foretaget ved hjælp af fluorescens in situ hybridisering (FISH)-analyse på interfaseceller, og fra uge 43 i 2003 ved hjælp af enten interfase-FISH eller kvantitativ fluorescens (QF)-polymerasekædereaktion (PCR). Abnorme resultater af QF-PCR blev altid konfirmeret med FISH-analyse og efterfølgende kromosomanalyse.

Det er laboratoriets politik, at der ved abort af fostret, af hensyn til kvalitetskontrol, så vidt muligt foretages opfølgende undersøgelser på fostervævet for at bekræfte diagnosen.

### Resultater

I 2003 blev der på Kennedy Centret udført i alt 1.382 foster- og moderkageanalyser. I årene herefter var tallene 1.128 (2004), 753 (2005) og 790 (2006). Andelen af CVS steg i perioden fra lidt over 60% til knap 70%.

Tabel 1, Tabel 2 og Tabel 3 viser diagnosticerede trisomier og kønskromosomafvigelse. Der ses en tydelig stigning i antallet af fostre med trisomi 21 i perioden. Antallet af fødte børn med trisomi 21 er faldet i perioden, men tallene er små, og ikke alle børn var på opgørelsestidspunktet født efter screeningen i 2006.

I det følgende omtales fundene i relation til følgende parametre: indikation, graviditetsafbrydelse samt opfølgende undersøgelser og eventuelt fødte børn med kromosomafvigelse. Indikationen: forhøjet risiko efter nakkefoldskanning og dobbelttest, er angivet som »forhøjet risiko«.

### Trisomi 21

I 2004 påvistes trisomi 21 hos 12 fostre. Indikationen for invasiv prøve var i fem tilfælde ætas og i syv tilfælde forhøjet risiko. Alle fostre med trisomi 21 blev aborteret. I 11 af 12 tilfælde blev der foretaget opfølgende undersøgelser post abortem, og i alle tilfælde blev trisomidiagnosen bekræftet. Der var ti fødte børn med trisomi 21. I syv tilfælde var mødrene under 35 år.

I 2005 påvistes trisomi 21 hos 18 fostre. I seks tilfælde var indikationen ætas, og i 12 tilfælde forhøjet risiko. Hos 15 af 18 aborterede fostre blev der foretaget opfølgende undersøgel-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Postnatal diagnostik (nyfødte).

Diagnose	Glostrup Hospital	Gentofte Hospital	Herlev Hospital	Roskilde Sygehus	Storstrømmens Sygehus	Antal
<b>2004</b>						
+13	0	0	0	0	0	0
+18	0	0	0	0	0	0
+21	2	3	1	0	4	10
<b>2005</b>						
+13	0	0	0	0	0	0
+18	0	0	0	0	0	0
+21	0	1	0	0	0	1
<b>2006</b>						
+13	0	0	0	0	0	0
+18	0	0	0	0	0	0
+21	0	0	0	2	3	5

ser, alle med bekræftelse af trisomidiagnosen. Et barn blev født med trisomi 21. Graviditeten blev opnået ved ægdonation hos en 47-årig kvinde, som ikke ønskede prænatal diagnostik.

I 2006 fandtes trisomi 21 hos 30 fostre, heraf en med mosaiktilstand i placenta (*confined placenta mosaicism*). I 25 tilfælde var indikationen for invasiv prøve forhøjet risiko, i fem tilfælde var der anden indikation: ætas, anxietas og abnormt fund ved ultralydskanning. Alle 29 fostre med ren (non-mosaik) trisomi blev aborteret, og for 27 blev der foretaget opfølgende undersøgelse af fostret. Hos alle undersøgte blev trisomidiagnosen bekræftet. Et foster havde trisomi på baggrund af en de novo-opstået ubalanceret translokation.

Graviditeterne med fem børn, der havde trisomi 21 og var født i 2006, havde følgende resultater af den prænatale risikovurdering: Et foster havde en nakkefold på 2,9 mm og kombineret risiko på 1:492; et havde en nakkefold på 1,8 mm og kombineret risiko på 1:600. I disse graviditeter blev der ikke tilbudt invasiv undersøgelse. To gravide ønskede ikke nakke-

foldskanning, og en var for langt i graviditeten, til at nakkefoldskanning kunne udføres.

### Trisomi 13 og trisomi 18

Der var i hele perioden 19 fostre med trisomi 13 eller trisomi 18, heraf havde ni forhøjet risiko ved risikovurderingen. De øvrige havde enten ætas eller abnorm ultralydundersøgelse som indikation. Der blev ikke født børn med trisomi 13 eller trisomi 18 i perioden. Efterundersøgelse af fostrene blev foretaget i 17 af 19 tilfælde. I et tilfælde med mosaiktilstand for trisomi 13 i såvel CVS samt AC blev trisomien ikke genfundet i det undersøgte fostervæv. I et tilfælde med trisomi 18 fandtes total fotoplacental diskrepans, idet alle celler i CVS/placenta viste trisomi 18, mens fostervævet viste normal karyotype. I de øvrige 15 tilfælde blev trisomidiagnosen bekræftet. Der blev desuden påvist flere fostre, der havde trisomi 13 eller trisomi 18, og som var blevet aborteret pga. svære abnormiteter eller som *missed abortion*.

### Triploidi

Der blev påvist triploid i hos et foster i 2004, hos to i 2005 og hos tre i 2006. Indikation for undersøgelse var forhøjet risiko i fem tilfælde og ætas i et tilfælde. Alle diagnoserne blev bekræftet ved opfølgende kromosomanalyse af abortvæv. Hertil kom to tilfælde i henholdsvis 2005 og 2006, som blev fundet pga. *missed abortion*.

### Kønskromosomafvigelser

For kønskromosomafvigelser har vi opgjort, hvor mange der blev diagnosticeret prænatalt, og hvor mange heraf der blev aborteret. Antallet af alle børn født med kønskromosomafvigelse kan ikke opgøres, da de fleste har normal fænotype ved fødslen og derfor ikke får foretaget kromosomanalyse.

I 2004 påvistes kønskromosomafvigelser hos ti fostre, inklusive fire med mosaiktilstande, heraf en med *confined placenta mosaicism*. Fem graviditeter blev afbrudt, og et tilfælde er uoplyst. I tre af disse tilfælde blev abnormiteten genfundet ved opfølgende undersøgelse, mens to fostre ikke blev efterundersøgt.

Tabel 3. Prænatale kønskromosomafvigelser.

Diagnose	Antal
<b>2004</b>	
45,X inkl. mosaiktilstande	6
47,XXX	1
47,XXY	2
47,XXY	1
Total	10
<b>2005</b>	
45,X inkl. mosaiktilstande	2
47,XXX	0
47,XXY	0
47,XXY	0
Total	2
<b>2006</b>	
45,X inkl. mosaiktilstande	5
47,XXX	1
47,XXY	0
47,XXY	0
Total	6

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

I 2005 påvistes der kønskromosomafvigelse hos to fostre. I begge tilfælde var der stor nakkefold/nakkehygrom og 45,X (Turners syndrom). Begge graviditeter blev afbrudt, og kromosomafvigelsen blev genfundet ved opfølgende undersøgelse.

I 2006 påvistes der kønskromosomafvigelse hos seks fostre, heraf to med confined placenta mosaicism. Fire graviditeter blev afbrudt, heraf to med cystisk hygrom og Turners syndrom. I alle tilfælde blev kromosomafvigelsen genfundet post abortem.

### Diskussion

Denne opgørelse er baseret på data fra tre amter og er dermed kun delvist repræsentativ for Danmark som helhed. Ved at sammenholde vores resultater med Cytogenetisk Centralregister kan der dog trækkes nogle tendenser frem, som formentlig er generelle.

Den mest iøjnefaldende udvikling er stigningen i antallet af fostre, der blev diagnosticeret med trisomi 21 i perioden. I forhold til tidligere er der tale om en fordobling. Dette er i overensstemmelse med tallene fra Cytogenetisk Centralregister, hvor der for 2005 på landsplan blev registreret 131 prænatale fund af trisomi 21 mod 70 i 2003 og 96 i 2004.

Vi kunne desuden registrere, at andelen af CVS i forhold til AC generelt er steget i perioden, fra ca. 60% til ca. 70%, hvilket er forventeligt, da CVS udføres i forlængelse af nakkefoldskanningen i 11.-13. uge.

Antallet af invasive undersøgelser i de tre amter er faldet i perioden, fra 1.382 i 2003 til 790 i 2006. Det svarer til et fald på godt 40%. For landet som helhed er der sket et fald fra 6.461 undersøgelser i 2003 til 3.790 i 2005, hvilket ligeledes svarer til ca. 40% nedgang.

En del fostre, som diagnosticeres prænatale, ville være gået til som spontane aborter eller foetus mors. Der er foretaget beregninger, som skønner, at 32-43% af de fostre, som findes med trisomi 21 ved CVS, går til grunde inden terminen [4, 5]. Derfor kan antallet af prænatale diagnosticerede trisomier ikke anvendes til at beregne, hvor mange der ville være født, hvis der ikke var blevet foretaget prænatal diagnostik.

Opgørelsen over vores rutinemæssige opfølgning med kromosomundersøgelse af aborterede fostre viste, at over 90% blev fulgt op. I enkelte tilfælde blev abortvæv ikke sendt, eller forældrene ønskede det ikke. Der var fuld overensstemmelse i alle tilfælde med påviste kromosomafvigelser, bortset fra to tilfælde, med henholdsvis en mosaiktilstand og med en komplet føtoplacental diskrepans, hvilket er et yderst sjældent fænomen. Det er i overensstemmelse med tidligere kvalitetsopgørelse fra laboratoriet [6] og viser, at den cytogenetiske diagnostik er meget pålidelig.

I tilfælde med mosaiktilstand i moderkagen er det nødvendigt med yderligere analyser af amnionceller, for at afklare om mosaiktilstanden også findes i selve fosteret og dermed sikre et korrekt svar. *Confined placenta mosaicism* er et velkendt fænomen [7] og betegner en mosaiktilstand med kromosomalt normale og unormale celler i placenta, mens selve fostre-

ret har normale kromosomer. Dette var tilfældet i fire graviditeter, som blev fortsat, efter at en opfølgende amniocentese viste normale kromosomale forhold.

Antallet af børn, der fødes med Downs syndrom i Danmark, har i en del år været stabilt på 60-70 årligt på landsplan, svarende til 0,9-1 pr. 1.000 levendefødte, med lejlighedsvis statistiske udsving. I 2005, hvor effekten af nakkefoldskanning formodes at være slået delvis igennem, fødtes 30 børn med Downs syndrom i Danmark [2].

Man har estimeret, at ca 90% af alle fostre med Downs syndrom kan detekteres ved nakkefoldskanning og dobbelttest [8]. Dette forudsætter selvsagt en fuldstændig tilslutning fra de gravide. Vi har i denne undersøgelse ikke opgjort tal for tilslutningen til nakkefoldskanningen hos de gravide, men skønsmæssigt er den meget stor (80-90%).

Vores data for de fødte børn med Downs syndrom viser dog, at der dels er nogle gravide, som ikke tager imod tilbudet, dels er falsk negative risikovurderinger med den valgte skæringsgrænse.

Antallet af fostre med kønskromosomafvigelser er ikke steget, hvilket er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens beregninger af det forventede i forbindelse med nakkefoldskanning [8].

Antallet af fostre med trisomi 13 og trisomi 18 er lille, og der kan ikke udledes statistik heraf. De fleste dør intrauterint, og fødte børn lever kun meget kort. Der blev i de tre amter ikke født børn med disse kromosomafvigelser i perioden. Vi fandt et større antal fostre med triploidi end tidligere registreret i laboratoriet. Disse fostre ville formentlig tidligere være gået til grunde udiagnosticerede.

Vores opgørelse viste, at der stadig var nogle gravide, som fik udført en invasiv undersøgelse på »gammel« indikation, ætas eller anxietas, men antallet var som forventet faldende i perioden.

### Konklusion

Resultaterne af vores opgørelse viser, at der er opnået den af Sundhedsstyrelsen ønskede effekt på antallet af invasive prænatale undersøgelser. Undersøgelsen viser tillige, at det på få år er lykkedes at etablere det udmeldte tilbud i de pågældende amter. Som forventet er der en stigning i antallet af prænatale diagnosticerede fostre med trisomi 21 og et fald i antallet af børn, der fødes med Downs syndrom.

Undersøgelsen belyser ikke organisatoriske, rådgivningsmæssige og psykosociale aspekter ved det nye tilbud til de gravide, men vi mener, at der er et stort behov for en afdækning også af disse aspekter.

Korrespondance: Karen Brøndum-Nielsen, Kennedy Centret, DK-2600 Glostrup.  
E-mail: kbn@kennedy.dk

Antaget: 30. juni 2007  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Jan Hansen, Dansk Cytogenetisk Centralregister, takkes for hjælp med udtræk fra registret.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

## Litteratur

1. Retningslinjer for fosterdiagnostik- prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
2. Dansk Cytogenetisk Centralregister, DCCR. www.sundhed.dk /jun 2007.
3. Tabor A, Phillip J, Madsen M et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
4. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
5. Savva GM, Morris JK, Mutton DE et al. Maternal age specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2006;26:499-504.
6. Brøndum-Nielsen K, Hahnemann JM. Quality assurance of chromosome examinations in samples of amniotic fluid and placenta. *Ugeskr Læger* 1999; 161:803-4.
7. Hahnemann JM, Vejerslev L. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)-diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancies in centre contributing to EUCROMIC 1986-92. *Prenat Diagn* 1997;17:801-20.
8. Fosterdiagnostik og risikovurdering. Rapport fra en arbejdsgruppe. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.

## Lægemiddelstyrelsen

## Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 25. februar 2008 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(N-06-AX-16) Effexor Depot depotkapsler\*,  
Abacus Medicine ApS  
(A-10-BB-12) Glimepirid »Teva« tabletter\*,  
Teva Danmark A/S  
(N-03-AX-09) Lamotrigin »BMM Pharma« tabletter\*,  
BioPhausia A/S  
(C-00-AA-03) Lisinopril »Ranbaxy« tabletter\*,  
Ranbaxy Ltd.  
(C-08-CA-03) Lomir Retard depotkapsler\*, 2care4 ApS  
(N-04-BC-04) Requip Depot depottabletter,  
GlaxoSmithKline Pharma A/S  
(N-05-AX-08) Risperanone tabletter\*, Sandoz A/S  
(R-03-AK-07) Sinestic inhalationspulver\*,  
Paranova Danmark A/S  
(R-03-AK-07) Symbicort Forte Turbohaler inhalationspulver\*, 2care4 ApS  
(N-05-AH-03) Zyprexa Velotab smeltetabletter\*,  
EuroPharmaDK ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

(N-03-AX-12) Gabapentin »Ranbaxy« tabletter\*,  
Ranbaxy Ltd.

gruppe klausuleret til personer, der lider af følgende sygdom: Epilepsi. En betingelse for at opnå tilskud er derfor, at lægemidlet er ordineret på recept, og at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

(D-01-AE-15) Terbinafin »ratiopharm« creme\*,  
ratiopharm A/S

gruppe klausuleret til personer, der modtager pension efter lov om social pension eller til personer, der er omfattet af følgende tilskudsklausul: Hudinfektioner forårsaget af svampe (mikroskopi- eller dyrkningsverificeret).

Denne bestemmelse trådte i kraft den 25. februar 2008.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.