

SBU UTVÄRDERAR • RAPPORT 246/2016

Fosterdiagnostik med mikroarray för utökad analys av kromosomer

Rapportserie Denna rapport hör till serien SBU Utvärderar (ISSN 1400-1403). Rapportserien baseras på systematiska litteraturgenomgångar av forskningsartiklar. Rapporten har utarbetats av en grupp sakkunniga inom ämnesområdet. De sakkunniga har bland annat preciserat frågeställningen, bedömt forskningens kvalitet och diskuterat de sammanvägda resultat som framkommit. Frågeställningen belyses ur ett etiskt perspektiv och rapporten omfattar även en evidensgradering som visar hur starkt det samlade vetenskapliga underlaget är. Rapporten har granskats såväl internt inom SBU som av externa granskare inom området.

Innehållsdeklaration

- Utvärdering av ny/etablerad metod
- Systematisk litteratursökning
- Relevansgranskning
- Kvalitetsgranskning
- Sammanvägning av resultat
- Evidensgradering gjord av SBU
- Framtagen i samarbete med sakkunniga
- Patienter/brukare medverkar
- Etiska perspektiv
- Samhälleliga perspektiv
- Godkänd av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
- Godkänd av SBU:s nämnd

Nyckelord Fosterdiagnostik, Mikroarray, Kromosomer, Kromosommutationer, Genetiska avvikelser

Utgiven Februari 2016

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Beställ Denna rapport (nr 246) kan beställas från Strömberg distribution.
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: sbu@strd.se

Produktion Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2016. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer UTV2014/254

Citera denna rapport SBU. Fosterdiagnostik med mikroarray för utökad analys av kromosomer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 246. ISBN 978-91-85413-89-8.

Innehåll

Sammanfattning och slutsatser	5
1 Inledning	9
2 Bakgrund	11
Beskrivning av den utvärderade metoden	11
Relation till andra metoder	17
Sjukvårdens struktur samt användning av metoden i Sverige	19
3 Metod för den systematiska utvärderingen	23
Frågor och avgränsningar	23
— Frågeställning enligt PICO	24
— Inklusionskriterier	25
— Exklusionskriterier	25
Metodik för den systematiska litteraturgenomgången	25
— Litteratursökning	25
— Relevansgranskning	26
— Kvalitetsgranskning	26
— Metodik för sammanslagning av resultatet	27
— Det vetenskapliga underlagets styrka	27
4 Resultat	29
Diagnostisk tillförlitlighet och informationsmängd	29
— Metodologiska begränsningar	30
— Foster/barn som får behandling före, eller i samband med födseln	31
— Kromosomavvikelse identifierade med mikroarray	32
— Övåntade och oklara fynd identifierade med mikroarray	41
Föråldrarnas upplevelse	42
Samband mellan kromosomavvikelse och olika typer av avvikelser upptäckta vid ultraljudsundersökning	43
5 Kostnader	53
6 Etiska och sociala aspekter	55
Inledning	55
Fördelar med mikroarray	56
Etiska problem med mikroarray	57
— Informerat samtycke	57
— Övåntade fynd	58
— Oklara fynd	58
— Screening och mikroarray	59
— Samhälleliga konsekvenser	60
7 Diskussion	61

8 Överväganden för forskning, policy och praktik	63
Identifierade kunskapsluckor	63
Pågående studier	64
9 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd	65
Projektgrupp	65
— Sakkunniga	65
— SBU	65
Externa granskare	66
Bindningar och jäv	66
SBU:s nämnd	66
SBU:s vetenskapliga råd – Brage	67
Brukarsamverkan	67
10 Ordlista	69
11 Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser	73
12 Referenser	95
Bilaga 1 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/246
Bilaga 2 Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/246
Bilaga 3 Exkluderade studier och studier med låg kvalitet	tillgänglig på www.sbu.se/246

Sammanfattning och slutsatser

Mikroarray är en metod som kan användas för att analysera hela arvsmassan från en individ och därigenom påvisa kromosomavvikelse, som kan påverka anatomi, utveckling eller funktion. Kromosomavvikelse innebär att en del av arvsmassan är förändrad. Det kan vara större förändringar som en extra kopia av en kromosom. Det kan också vara mindre förändringar som avsaknad eller tillskott av delar av en kromosom, eller att vissa delar av arvsmassan bytt plats inom eller mellan kromosomer.

Traditionellt inom fosterdiagnostiken har en metod vid namn karyotypering använts för att undersöka om fostret har kromosomavvikelse. Med karyotypering studerar man individens kromosomuppsättning från odlade celler i ett av ljusmikroskop. Karyotypering har hög diagnostisk tillförlitlighet för att upptäcka större kromosomavvikelse såsom en extra kromosom eller större strukturella förändringar. Mindre kromosomavvikelse kan däremot inte upptäckas med karyotypering, men med mikroarray. Mikroarray kan liknas vid en karyotypering med mer än 100 gångers förstoring med avseende på avsaknad eller tillskott av kromosommaterial. Inom fosterdiagnostiken används mikroarray i huvudsak efter att en ultraljudsavvikelse upptäckts. En ultraljudsavvikelse innebär att man finner en strukturell missbildning i ett eller flera organ, en avvikande tillväxt hos fostret eller något avvikande i fostervattenvolym eller moderkaka vid en ultraljudsundersökning.

Slutsatser

- ▶ Då avvikelse konstaterats hos fostret genom ultraljudsundersökning, identifieras fler kromosomavvikelser som påverkar anatomi, utveckling eller funktion med mikroarray jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys¹. Detta gäller framför allt ultraljudsavvikelser i hjärtat eller i mer än ett organsystem.
- ▶ Med mikroarray identifieras få ytterligare kromosomavvikelser som påverkar anatomi, utveckling eller funktion utöver de som en karyotypering upptäcker när skälet till provtagningen är:
 - hög ålder hos den gravida kvinnan
 - oro hos den gravida kvinnan
 - hög sannolikhet för kromosomavvikelse enligt KUB-test².
- ▶ Med mikroarray identifieras fler avvikelser i arvsmassan, där betydelsen för anatomi, utveckling och funktion är oklar, jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys.
- ▶ För avsaknad eller tillkomst av genetiskt material som kan upptäckas med respektive metod gäller att mikroarray har samma diagnostiska tillförlitlighet som karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys.
- ▶ Mikroarray ger omfattande information om individens arvs massa. Det ställer höga krav på att informationen används på ett etiskt godtagbart sätt. Eftersom den genetiska informationen är både omfattande och komplex ställs höga krav på kommunikationen kring alla de fynd som mikroarray skulle kunna påvisa, särskilt när det gäller oklara fynd, oväntade fynd eller fynd med varierande genomslag för framtida sjukdom.
- ▶ Fler välgjorda studier behövs för att undersöka hur de blivande föräldrarna upplever värdet av den information som mikroarray ger.

Frågor

Denna rapport utvärderar hur tillförlitliga resultat från mikroarray är. Den utvärderar även hur många ytterligare avvikelser av betydelse för anatomi, utveckling eller funktion som kan identifieras med mikroarray jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys.

Rapporten belyser också etiska aspekter av mikroarray inom fosterdiagnostik samt hur blivande föräldrar upplever värdet av analysen. Hälsoekonomiska aspekter tas inte upp i denna rapport.

¹ QF-PCR eller FISH-analys är två metoder som används för snabbdiagnostik av trisomi 13, 18, 21 eller könskromosomavvikelser.

² KUB är ett kombinerat ultraljud och biokemiskt test av blodprov från mamman.

Utvärdering av fosterdiagnostik med Next-generation sequencing (NGS)³ återfinns i en SBU-rapport med titeln Fosterdiagnostik med Next-generation sequencing [1].

Metod

Denna utvärdering är genomförd enligt SBU:s metod [2].

Etiska aspekter

Fosterdiagnostik aktualiserar etiska frågor om människovärde, föräldrarnas autonomi, fostrets och föräldrarnas hälsa. För en allmän diskussion om etiska aspekter av fosterdiagnostik, se rapport från Statens medicin-etiska råd 2011 [3]. I denna rapport presenteras etiskt relevanta fördelar och problem med mikroarray som analysmetod jämfört med karyotypering. Den främsta fördelen med mikroarray är att den kan identifiera mindre kromosomavvikelser och har därför kapacitet att upptäcka kromosomavvikelser som karyotypering missar. Ett viktigt etiskt problem är en ökad svårighet att på ett begripligt sätt informera om alla fynd som kan göras. Framför allt oväntade och oklara fynd som kan ge upphov till oro och vara svåra för föräldrar att använda som underlag för beslut.

Eftersom mikroarray kan upptäcka fler kromosomavvikelser jämfört med karyotypering innebär det utökade problem ur autonomisynpunkt, det vill säga individens rätt att bestämma över sig själv. Användning av mikroarray kan bidra till att det uppfattas som föräldrarnas ansvar att de barn de skaffar inte har några kromosomavvikelser. Det kan därmed försvåra för föräldrarna att tacka nej till erbjudande om fosterdiagnostik. Mikroarray kan också komma att förstärka indikationsglidning, det vill säga att hälso- och sjukvården i ökad utsträckning letar efter vad som idag uppfattas som mindre allvarliga tillstånd. Det kan också bidra till stigmatisering av personer med de genetiska avvikelser som metoden kan identifiera.

Mer information

För information om studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser, se Faktaruta 3.1.

De personer som medverkat i projektgruppen och som granskat rapporten framgår av Kapitel 9.

³ NGS är olika nya sekvenseringsmetoder som utvecklats under senare år som gör det möjligt att analysera stora genetiska material samtidigt.

1 Inledning

Med fosterdiagnostik menas de olika medicinska åtgärder som kan vidtas för att upptäcka potentiella hälsoproblem hos foster. Vissa tillstånd kan behandlas på fosterstadiet och på så sätt förbättra barnets hälsa. I somliga fall upptäcks en avvikelse som föranleder fortsatt utredning för att studera fostrets arvs massa. Utredningen kan ge resultat som ökar möjligheterna att ge stöd åt föräldrarna att göra ett informerat val.

Under 1960-talet började ultraljud användas för att tidigt kunna identifiera tvillinggraviditeter och senare även för att datera graviditeten och identifiera missbildningar hos foster [4]. Ungefär samtidigt infördes invasiv provtagning i form av fostervattenprov för att undersöka fostrets arvs massa. Invasiv fosterdiagnostik innebär att en nål sticks in i livmodern och lite fostervatten, alternativt vävnad från moderkakan, sugts ut. I Sverige genomgår ungefär 3–5 procent av alla gravida kvinnor invasiv fosterdiagnostik. Fostervattenprov såväl som andra invasiva åtgärder medför en något ökad risk för missfall (0,5 procent) [5,6].

I Sverige erbjuds alla gravida kvinnor ett ultraljud runt graviditetsvecka 18. Vissa landsting erbjuder också en ultraljudundersökning runt graviditetsvecka 12 som en del av KUB-undersökningen. KUB står för kombinerat ultraljud och biokemiskt test och är en metod som används för att uppskatta sannolikheten för att ett foster har trisomi 13, 18 eller 21. Fortsatt utredning med invasiv fosterdiagnostik erbjuds om KUB påvisar hög sannolikhet för trisomi eller om en avvikelse identifieras hos fostret vid en ultraljudsundersökning. En avvikelse vid ultraljudsundersökningen kan vara en strukturell missbildning i ett eller flera organ, en avvikande tillväxt hos fostret eller något avvikande i fostervattenvolym eller moderkaka. Invasiv fosterdiagnostik kan även erbjudas vid en riktad genetisk undersökning. Det kan bli aktuellt i fall där den gravida kvinnan eller

hennes partner är bärare av en ärftlig sjukdom, eller om de har ett barn med en känd kromosomavvikelse sedan tidigare. I dessa fall är analysen som följer utformad för att upptäcka just detta specifika tillstånd.

Traditionellt har den vanligaste analysen som gjorts på invasiva prover varit kromosomanalys i ljusmikroskop där fostrets kromosomuppsättning (karyotyp) bestäms. Denna metod kommer i denna rapport vidare att benämnas karyotypering. Med karyotypering går det att visuellt upptäcka om det saknas eller finns extra kopior av en kromosom. Karyotypering har en hög diagnostisk tillförlitlighet avseende upptäckt av större avvikelser såsom tillkomst av en extra kromosom (trisomi). Med denna metod kan däremot inte avvikelser som involverar mindre delar av en kromosom upptäckas.

Vid utredning av barn med utvecklingsstörning, utvecklingsförsening, autismspektrumtillstånd och medfödda missbildningar har en ny metod, mikroarray, till stor del ersatt karyotypering. Med mikroarray går det att identifiera kromosomavvikelse där mindre delar av kromosomerna är förändrade och därmed finns det en möjlighet att identifiera kromosomavvikelse som inte kan påvisas med karyotypering. Kromosomavvikelse innebär tillkomst eller förlust av en hel kromosom eller av en del av en kromosom. Begreppet omfattar även avvikelser som innebär en ny lokalisering av en eller flera delar av kromosomerna. Dessa typer av kromosomavvikelse kan vara helt balanserade, det vill säga den totala mängden arvs massa är intakt. Det kan dock även innebära tillkomst eller förlust av mindre kromosomfragment i angränsning till brytpunkter i kromosomen. Kromosomavvikelse där hela kromosomer eller delar av kromosomer har tillkommit eller saknas kallas även för kopietalsförändringar då antalet kopior för denna kromosomregion har förändrats. Inom fosterdiagnostik har mikroarray börjat införas framför allt vid påvisad ultraljudsavvikelse hos fostret.

Ett problem med mikroarray är att kunskapen fortfarande är begränsad kring betydelsen av många av de kromosomavvikelse som kan identifieras. Vissa av kromosomavvikelse är av oklar betydelse för fostrets hälsa, så kallade oklara fynd, med påföljande etiska överväganden kring vad som ska förmedlas till de blivande föräldrarna och hur dessa oklara fynd ska hanteras. Ett annat problem är identifiering av så kallade oväntade fynd. Ett oväntat fynd är ett fynd som inte relaterar till den avvikelse som undersökningen primärt avser. Dessa typer av oväntade fynd förekommer dock i mycket begränsad utsträckning.

2 Bakgrund

Beskrivning av den utvärderade metoden

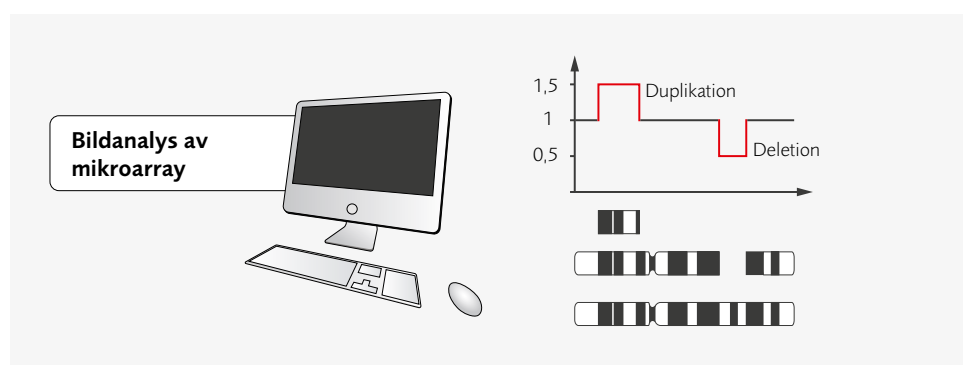
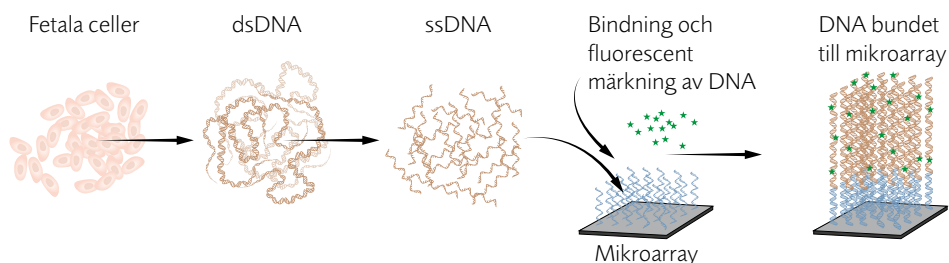
Kromosomal mikroarray är en metod som kan användas för att undersöka om det saknas eller finns extra material någonstans i arvsmassan, så kallade kopietalsförändringar. Med det menas om en individ har noll, en, tre eller flera kopior av en region i arvsmassan till skillnad från det normala två. Kopietalsförändringar är med andra ord bortfall (deletioner) eller tillskott (duplikationer) av en hel kromosom eller av en kromosomregion. Kopietalsförändringar inkluderar inte balanserade kromosomavvikelser. Mikroarray utvecklades 1997 och började användas i Sverige för klinisk diagnostik 2007 vid utredning av födda barn med misstänkta syndrom [7]. Analysmetoden rekommenderas av American Collage of Medical Genetics som förstahandsanalys vid utredning av barn med medfödda missbildningar eller med misstänkt utvecklingsstörning, utvecklingsförsening eller autismspektrumtillstånd [8].

Fosterdiagnostik med mikroarray kan liknas vid en karyotypering med mer än 100 gångers förstoring, vilket betyder att metoden storleksmässigt kan påvisa betydligt mindre kromosomala avvikelser än karyotypering. Dessutom ger fosterdiagnostik med mikroarray även information om exakta brytpunkter och vilka gener/arvsanlag som påverkas av en kopietalsförändring.

Inom svensk fosterdiagnostik började mikroarray användas i utvalda fall redan 2008 och därefter i större skala 2012 och används idag då ultraljudsavvikelser påvisats hos fostret vid andra trimesterns ultraljudsundersökning. Mikroarray har sedan den introducerades ökat i upplösning, vilket innebär att betydligt mindre kromosomavvikelser kan upptäckas idag jämfört med då metoden infördes. Såväl moderkaka, fostervatten som fosterblod kan användas för analys. Det är viktigt att samtidigt odla celler från provet för att möjliggöra en sekundär analys om mikroarrayanalysen skulle misslyckas. Även vid utredningar av intrauterin fosterdöd har mikroarray börjat ersätta karyotypering eftersom mikroarray oftare ger ett analysresultat. Detta beror på att vävnaden vid detta tillstånd många gånger inte går att odla och att mikroarray, till skillnad från karyotypering, inte kräver cellodling.

Mikroarrayanalys bygger på att DNA isolerat från till exempel fostervatten-celler, märkts in med en fluorescerande färg och därefter får binda till syntetiskt framställda DNA-sekvenser som sitter på ett mikroarraychip (Figur 2.1). De syntetiska DNA-sekvenserna representerar olika delar av hela arvsmassan. Därefter analyseras hur mycket av foster-DNA:t som bundit till det syntetiska DNA:t på arraychipet. Genom att jämföra detta med ett känt referensgenom går det att avgöra om fostrets DNA innehåller fler eller färre kopior av denna del av arvsmassan än referensgenomet. Har det för en region på en kromosom bundit in mindre mängd foster-DNA jämfört referensen finns det en deletion i arvsmassan från fostret. Finns det istället mer foster-DNA för en kromosom-region är det en duplikation.

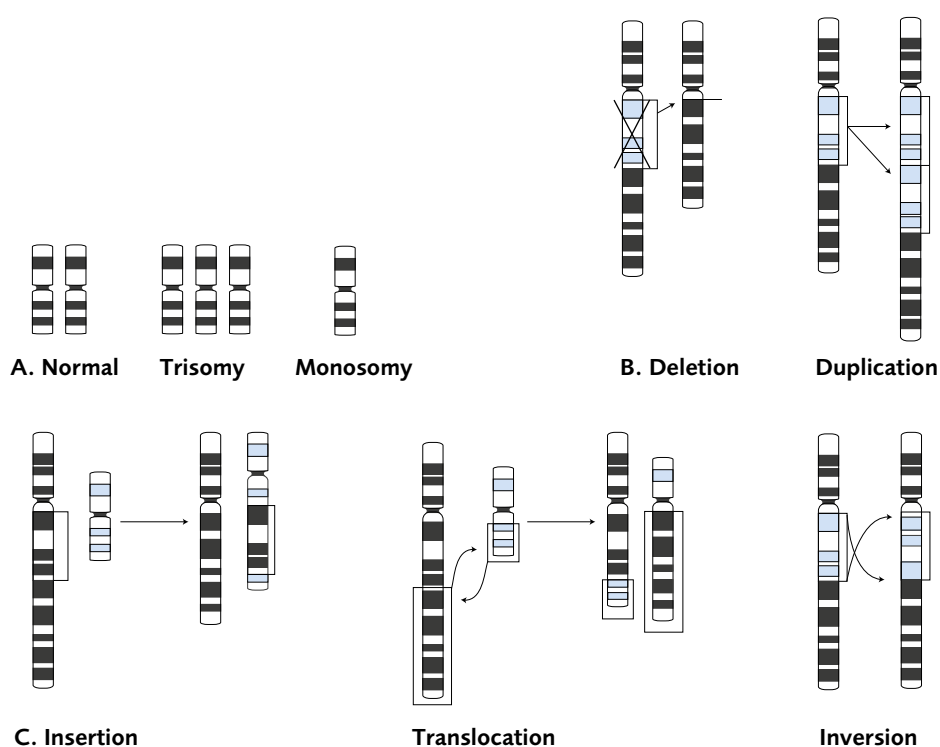
Figur 2.1
De olika stegen i en mikroarrayanalys.



ds DNA = Dubbelsträngat DNA; ss DNA = Enkelsträngat DNA

ILLUSTRATOR: MATTIAS KARLÉN

Det finns idag i huvudsak två olika typer av mikroarraytekniker: oligoarray och SNP-array (Single nucleotide polymorphism). Upplösningen är i stort sett densamma, vilket betyder att bägge har kapacitet att upptäcka lika små kromosomavvikelser. SNP-arrayen har utöver detta markörer som kan påvisa loss of heterozygosity (LOH) vilket är när de maternella, alternativt de paternella arvsanlag, helt saknas för en hel eller delar av en kromosom. Det gör att även avvikelser som uniparental disomi (UPD) kan upptäckas. UPD är när båda kromosomerna nedärvt från en förälder, istället för att en kromosom kommer från mamman och den andra från pappan. För vissa kromosomer har UPD associerats till specifika syndrom. Till exempel kan UPD av kromosom 15 ge upphov till Prader-Willi eller Angelman syndrom. Med en SNP-array kan dessutom triploidi (tre av samtliga kromosomer) och en låg grad av mosaicism (en individ som har celler med olika kromosomuppsättning) upptäckas.



Figur 2.2
Olika varianter av kromosomavvikelser. A och B: kromosomavvikelser som kan påvisas med mikroarray; trisomi, monosomi, deletioner och duplikationer (kopietalsförändringar). C: kromosomavvikelser som när de är helt balanserade inte kan påvisas med mikroarray; insertion, translokation och inversion.

Figure 2.2
Different chromosomal aberrations. A and B: aberrations which can be detected by Chromosomal microarray analysis (CMA); trisomy, monosomy, deletions and duplications (Copy number variations). C: aberrations which, if they are balanced, cannot be detected by CMA; insertions, translocations and inversions.

Vid fosterdiagnostik med mikroarray kan både större och mindre kopietalsförändringar påvisas. Det betyder att såväl mono- och trisomier liksom förändringar som är för små att upptäcka med karyotypering kan påvisas (Figur 2.2). Alla kopietalsförändringar är dock inte av klinisk betydelse. Alla bär vi på små förändringar i arvsmassan som inte orsakar fenotypisk manifestation. Att skilja dessa normalvarianter (benigna avvikelser) från varianter som kan påverka individens utveckling eller hälsa är en av de största utmaningarna vid tolkningen av resultatet. De olika kromosomavvikelseerna tolkas därför efter en bedömningsmall beroende på vilka gener som finns i den avvikande regionen samt om varianten tidigare funnits hos flera individer med en liknande fenotyp (Faktaruta 2.1) [9]. De kromosomavvikelse som identifieras kan delas in i fem olika klasser baserat på kunskapen om just denna genetiska avvikelse, se Faktaruta 2.1. Projektgruppen har valt att fokusera på de avvikelser som klassificeras som patologiska (pathogenic) eller troligen patologiska (likely pathogenic) enligt författarna till de ingående studierna.

Faktaruta 2.1
Klassifikation av
kromosomavvikelse.

Klassifikation av kromosomavvikelse	Förklaring
Pathogenic/patologisk	<p>Avvikelsen ligger inom en region i arvsmassan som är kopplad till ett känt syndrom.</p> <p>Avvikelsen innehåller kända sjukdomsgener som kan kopplas till individens fenotyp.</p> <p>Avvikelsen innehåller gener som direkt kan kopplas till patientens fenotyp.</p> <p>Ett flertal patienter med överlappande avvikelse och fenotyp finns beskrivna i databaser eller litteratur.</p>
Likely pathogenic/troligen patologisk	<p>Som ovan med den skillnaden att avvikelsen inte tidigare är känd.</p> <p>Avvikelsen är stor till storleken och innehåller många gener, men har tidigare inte rapporterats.</p> <p>Enstaka patienter med överlappande avvikelse och fenotyp finns beskrivna i databaser eller litteratur.</p>
Variant of uncertain significance (VOUS)/oklara fynd	<p>Avvikelsen innehåller gen eller gener där väldigt lite är rapporterat om genens funktion i databaser och litteratur men där den t ex kan associeras till hjärnans eller andra organs utveckling.</p>
Likely benign/troligen benign	<p>Avvikelsen innehåller gener som i databaser eller litteratur inte kan kopplas till en typisk fenotyp.</p> <p>Avvikelsen ligger i en region som inte kodar för ett protein såsom ett intron.</p>
Benign	<p>Avvikelsen ligger inom samma region i arvsmassan som normalvarianter enligt databaser.</p>

Mindre kopietsförändringar kallas mikrodeletioner (vid förlust av kromosomfragment) eller mikroduplikationer (vid tillkomst av extra kromosomfragment) eftersom de är så små att de oftast inte kan identifieras med karyotypering utan kräver andra metoder. Denna typ av kromosomavvikelse kan vara kopplade till typisk fenotyp och kallas då mikrodeletionssyndrom eller mikroduplikationsyndrom. Exempel på sex förekommande mikrodeletionssyndrom är:

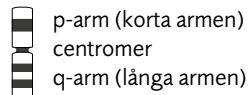
- 1p36-deletionssyndromet (kopplad till deletioner i kromosomregion 1p36)
- Wolf-Hirschhorn syndrom (kopplad till deletioner i kromosomregion 4p16, också kallad 4p16-deletionssyndrom eller monosomi-4p syndrom)
- Cri du Chat syndrom (kopplad till deletioner i kromosomregion 5p15 också kallad 5p-deletionssyndrom)
- William syndrom (kopplad till deletioner i kromosomregion 7q11.23)
- Prader-Willi/Angelman syndrom (kopplad till deletioner i kromosomregion 15q11-q13)
- 22q11.2-deletionssyndrom (kopplad till deletioner i kromosomregion 22q11.2, tidigare kallad DiGeorge syndrom eller CATCH22).

Ungefär 25 av 100 000 barn föds med 22q11.2-deletionssyndrom vilket betyder att det föds ungefär 25 barn årligen med detta syndrom i Sverige. För 1p36-deletionssyndromet är motsvarande siffror mellan 10 till 20 barn per 100 000 födda [10]. Vid karyotypering går det oftast inte att upptäcka de kromosomavvikelse som är förknippade med dessa syndrom.

Faktaruta 2.2 Benämning av kromosomavvikelser.

När en kromosomavvikelse ska beskrivas används en standardiserad kod för att beskriva vilken kromosom som är inblandad, den exakta positionen på kromosomen och vad det är för typ av avvikelse, till exempel deletion eller duplikation. Koden är internationell, vilket innebär att alla som kan läsa koden kan förstå vilken typ av kromosomavvikelse som skett, oavsett språk.

En kromosom har två så kallade armar och en avsnörning/midja, centromeren. Den ena av kromosomarmarna kallas den korta armen, eller p-armen, och den andra kallas för den långa armen, eller q-armen. En kromosom kan färgas och får då ett karakteristiskt svartvitt bandmönster som kallas G-bandning. Dessa band numreras från centromeren och utåt och kan även delas in i flera subband.



Om en individ till exempel har 22q11.2-deletionssyndrom och detta visas med mikroarray kommer koden skrivas arr[hg19] 22q11.21 (18894865-21808980)x1. Arr betyder att en mikroarray har gjorts och [hg19] beskriver vilken version av genomet som använts som mall och är nödvändig för att veta den exakta positionen. Den följande siffran anger vilken kromosom som avvikelsen ligger på, vilket i exemplet ovan är kromosom 22. Därefter anges brottspunkten för kromosomavvikelsen. I vårt exempel sitter den på q-armen, den långa armen, och i band 1, subband 1 etc. Denna position är ganska inexakt och baseras på de positioner som anges vid karyotypering. Inom parenteserna anges därför den exakta positionen för brottspunkterna på kromosomen. Efter parentesen anges antalet kopior av den angivna regionen. x1 betyder då att det endast finns en kopia av det normala antalet två, det vill säga en deletion. Hade det istället stått x3 hade det angett att det fanns tre kopior, det vill säga en duplikation.

Relation till andra metoder

Andra metoder som kan användas vid fosterdiagnostik med invasiva prover är karyotypering, MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), FISH-analys (fluorescent in situ hybridisering) och QF-PCR (kvantitativ fluorescent polymeras kedjereaktion), se Faktaruta 2.3.

Karyotypering	<p>Studerar en individs samtliga kromosomer.</p> <p>Vid karyotyperingen görs en bestämning av individens karyotyp, genom att samtliga kromosomer undersöks i mikroskop. Med karyotypering upptäcks trisomier, monosomier, balanserade och obalanserade translokationer samt större deletioner, duplikationer och vissa fall av kromosomal mosaicism. Denna metod är inte tillräckligt känslig för att upptäcka avvikelser som är mindre än 10 megabaspar (Mbp).</p> <p>Karyotyperingen görs på celler från fostret. Den längre svarstiden beror på att cellerna måste odlas i vävnadskultur tills tillräckligt många celler erhållits.</p> <p>Karyotypering ger svar inom 2–3 veckor.</p>
FISH	<p>Används vid riktade frågeställningar. Undersöker bara utvalda delar av individens arvsanlag.</p> <p>Vid FISH-analys (fluorescent in situ hybridisering) används en fluorescerande inmärkt DNA-bit, så kallad probe, som får binda till en specifik plats på en kromosom. Markören är specifik för en enda plats i arvsmassan och kan användas för att påvisa trisomier, monosomier, balanserade och obalanserade translokationer.</p> <p>Vid fosterdiagnostik undersöks vanligtvis kromosom 13, 18, 21, X eller Y.</p> <p>FISH ger svar inom 2–3 dagar.</p>
QF-PCR	<p>Används vid riktade frågeställningar. Undersöker bara utvalda delar av individens arvs massa.</p> <p>Vid kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion (QF-PCR) analyseras per kromosom 5–6 positioner som varierar i arvs massan mellan olika personer. Metoden används för att bestämma antalet av de analyserade kromosomerna.</p> <p>Vanligtvis undersöks kromosom 13, 18, 21, X eller Y.</p> <p>Kan i sällsynta fall upptäcka partiella trisomier, det vill säga då endast en del av en kromosom finns i tre kopior. Kan även upptäcka triploidi, och kontamination av kvinnans celler i provet (maternell kontamination).</p> <p>QF-PCR ger svar inom 2–3 dagar.</p>

Faktaruta 2.3

Beskrivning av de olika metoder som kan användas för att analysera fostrets arvs massa från fostervattenprover eller moderkaksprover.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 2.3
fortsättning

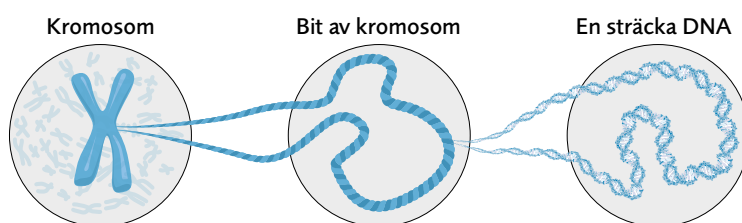
MLPA	Används vid riktade frågeställningar. Undersöker bara utvalda delar av individens arvsanlag. Vid fosterdiagnostik med MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) undersöks vanligtvis monogena sjukdomar som Duchenne muskeldystrofi och spinal muskelatrofi, men metoden kan även användas för riktad diagnostik för specifika mikrodeletions- och mikroduplikationssyndrom. MLPA ger svar inom 2–4 dagar.
Den utvärderade metoden – Mikroarray	Studerar individens kompletta arvsanlag. Med mikroarray upptäcks trisomier, monosomier samt mindre deletioner och duplikationer. Metoden har kapacitet att upptäcka kromosomavvikelser mindre än 10 Mbp men kan inte upptäcka balanserade translokationer. Mikroarray ger svar inom 1–2 veckor.

Traditionellt har karyotypering erbjudits för att undersöka förekomsten av större kromosomavvikelser. Erfarenhet av genetisk diagnostik på födda barn har visat att mikroarray har flera fördelar jämfört med karyotypering. Mikroarray har en betydligt högre upplösning, vilket gör att även avvikelser som innefattar mindre delar av kromosomen kan upptäckas. Innan mikroarray infördes kunde karyotypering ibland kompletteras med riktade undersökningar inom fosterdiagnostiken för att analysera förekomst av vissa mikrodeletioner eller mikroduplikationer. Det var till exempel vanligt att förekomst av deletioner som kan kopplas till 22q11.2-deletionssyndrom undersöktes vid missbildningar av hjärtat hos foster. Med mikroarray behövs inte längre sådana kompletterande analyser. Dessutom kan andra mikrodeletioner- och duplikationer som kopplats till exempelvis hjärtmissbildningar upptäckas vid fosterdiagnostik med mikroarray. En annan fördel är att mikroarray görs på DNA från fostervatten, moderkakan eller fosterblod utan att cellerna behöver odlas. Detta gör att analysen går snabbare än vid karyotypering och att det med stor säkerhet är ett representativt prov som studeras.

Med mikroarray går det inte att upptäcka balanserade kromosomavvikelser (Figur 2.2) eller avvikelser i heterokromatin, vilka kan påvisas med karyotypering. I prenatala prover har balanserade translokationer och inversioner rapporterats i 0,08–0,09 procent [11]. Däremot har studier visat att majoriteten av de balanserade avvikelserna inte har någon klinisk betydelse. En till synes balanserad translokation anses vara orsaken till missbildningar i 6,7 procent av fallen [12]. När dessa avvikelser undersöktes med mikroarray har det visat sig att flertalet inte är helt balanserade, utan innehåller små deletioner eller duplikationer [13,14].

Eftersom fosterdiagnostik med mikroarray även kan identifiera avvikelser av hela kromosomer upptäcks samma avvikelser som vid snabbdiagnostik. Ett exempel på snabbdiagnostik är användning av QF-PCR för att påvisa eventuell trisomi för kromosom 13, 18 och 21.

Varken fosterdiagnostik med mikroarray eller traditionell karyotypering kan upptäcka väldigt små kromosomavvikelser såsom punktmutationer, det vill säga förändring av enstaka baspar i arvsmassan (Figur 2.3). Sådana mutationer kan i vissa fall vara kopplade till avvikelser i anatomi, funktion eller utveckling, såsom exempelvis vid Noonan syndrom. Denna typ av mutationer går endast att upptäcka med hjälp av Sanger sekvensering.



Figur 2.3
Användning och detaljnivå för karyotypering, mikroarray och Sanger sekvensering.

Analysnivå:	Kromosomernas utseende	Mindre delar av samtliga kromosomer	DNA-sekvensen
Teknik:	Karyotypering	Mikroarray	Sekvensering
Visar:	Tillkomst eller förlust av en hel kromosom samt större synliga förändringar	Tillkomst eller förlust av hel kromosom eller mindre delar av en kromosom	Ordningsföljden av nukleotidbaser i DNA-strängen, "den genetiska koden"
Exempel:	Trisomi, monosomi, balanserade kromosomavvikelser samt stora deletioner och duplikationer	Trisomi, monosomi, mikrodeletioner och mikroduplikationer	Förlust, tillkomst eller balanserad förändring av mindre delar av DNA-sekvensen

ILLUSTRATION: MATTIAS KARLÉN

Sjukvårdens struktur samt användning av metoden i Sverige

Inom Sverige kan den fosterdiagnostik som erbjuds gravida variera mellan landstingen/regionerna. Alla landsting erbjuder dock ett ultraljud runt graviditetsvecka 18 med målet att identifiera tvillinggraviditeter, datera graviditeten samt att upptäcka större missbildningar hos fostret. Vissa landsting erbjuder KUB till kvinnor över en viss ålder, vanligen 35 år [15] medan andra landsting erbjuder KUB till alla gravida. Om KUB visar att fostret har en förhöjd sannolikhet för trisomi erbjuds invasiv diagnostik. Vad som anses som ökad sannolikhet varierar också regionalt men är vanligtvis högre än 1/200–1/250.

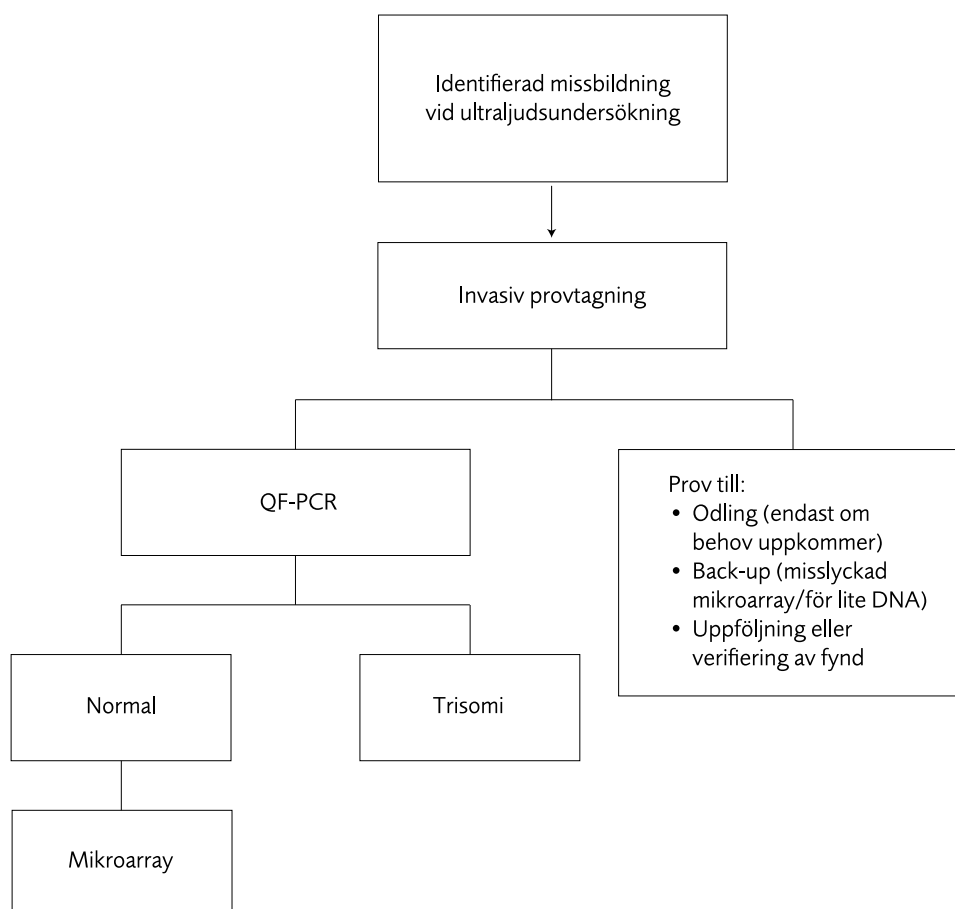
Under senare år har en metod utvecklats som gör att fostrets arvs massa kan analyseras från ett blodprov taget på den gravida kvinnan. Metoden kallas icke-invasiv fosterdiagnostik eller NIPT (Non-invasive prenatal testing) och bygger på att det foster-DNA som läcker ut i kvinnans blod under pågående

graviditet kan analyseras med Next-generation sequencing. I dagsläget erbjuds inte NIPT för identifikation av kromosomavvikelse generellt i svensk sjukvård, men NIPT kan komma att erbjudas som en del av en fosterdiagnostisk kedja inom kort. Det som diskuteras är att analys av trisomi 13, 18 och 21 samt könskromosomavvikelse med NIPT ska kunna erbjudas till gravida i de fall som KUB visar att fostret har hög sannolikhet (1/50–1/1000) för trisomi. Vid en sannolikhet på högre än 1/50 (1/1–1/49) kommer troligen invasiv provtagning att erbjudas direkt för analys av de vanligaste förekommande trisomierna i första hand [16].

I Sverige erbjuds genetisk analys framför allt vid de kliniska genetiska avdelningarna, där de sex enheter i landet använder karyotypering, FISH-analys, PCR-baserad snabbdiagnostik och andra molekylärgenetiska metoder för att påvisa genetiska sjukdomar.

Inom fosterdiagnostiken har mikroarray använts sedan ett par år vid de kliniska genetiska avdelningarna vid Universitetssjukhusen i Linköping, Stockholm och Uppsala. I Göteborg och Lund erbjuds metoden sedan 2015. Framst erbjuds fosterdiagnostik med mikroarray efter att en missbildning påvisats hos fostret vid en ultraljudsundersökning. I vissa fall erbjuds analys med mikroarray även då fostret beräknats ha hög sannolikhet för trisomi vid KUB eller då det finns ett tidigare barn med en kromosomavvikelse.

Figur 2.4
Utredning som erbjuds inom svensk sjukvård efter att missbildning eller annan avvikelse identifierats vid en ultraljudsundersökning.



Utredning efter påvisad ultraljudsavvikelse (Figur 2.4) är likartad över landet. En QF-PCR rekommenderas i första hand för att detektera eventuell förekomst av trisomi 13, 18, 21 samt könskromosomsavvikelser. Om ingen av dessa kromosomavvikelser påvisas, erbjuds i regel fosterdiagnostik med mikroarray. Parallellt startas även en odling av celler från fostret så att en karyotypering kan utföras om diagnostiken med mikroarray skulle misslyckas.

Analyserna tolkas och besvaras på ett liknande sätt på de fem klinisk genetiska avdelningar som erbjuder fosterdiagnostik med mikroarray. Information om att en kromosomavvikelse förekommer förmedlas till inremitterande läkare och därifrån vidare till kvinnan om den anses vara kliniskt relevant, det vill säga har en koppling till fostrets fenotyp, är kopplad till ett känt syndrom eller om det är stora avvikelser (större än 1 Mbp) som bedöms patologiska. Information om oklara fynd, där det inte finns någon påtaglig koppling mellan fenotyp och generna i den avvikande regionen, förmedlas i dagsläget inte eftersom det idag inte finns tillräcklig kunskap om dessa avvikelser. Oklara fynd kan utredas vidare efter födseln i särskilda fall. Information om oväntade fynd vidareförmedlas i enstaka fall.

3 Metod för den systematiska utvärderingen

Frågor och avgränsningar

Utvärderingen syftade till att besvara följande frågor:

- Vilken diagnostisk tillförlitlighet har mikroarray jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys avseende kromosomavvikelser?
- Hur många fler kromosomavvikelser kan identifieras med mikroarray jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys?
- Hur många kromosomavvikelser riskerar att missas med mikroarray jämfört med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys?
- Hur upplever de blivande föräldrarna värdet av informationen de får från mikroarray?
- Finns det samband mellan olika typer av ultraljudsavvikelser och kromosomavvikelser som identifierats med mikroarray?
- Vilka etiska/sociala aspekter bör beaktas?
- Vilka kunskapsluckor (områden där studier saknas eller visar på osäkerhet) föreligger?

Frågeställning enligt PICO¹

I denna rapport har vi valt att precisera frågorna till tre PICO/SPICE-frågor. En för diagnostik, en för föräldrarnas upplevelse av informationen och en för sambandet mellan kromosomavvikelse och ultraljudsavvikelse.

Diagnostisk tillförlitlighet och informationsmängd

P (Population):

Foster hos gravida kvinnor som genomgår invasiv fosterdiagnostik.

I (Intervention):

Mikroarray.

C (Kontrollgrupp):

Karyotypering, QF-PCR (för 13, 18, 21 och X eller Y), FISH-analys (13, 18, 21 och X eller Y, 22q11.2-deletion).

O (Effektmaßt, utfallsmått):

- Skillnad i antal foster/barn som får behandling innan, eller i samband med födseln.
- Skillnad i andel foster där en kromosomavvikelse identifieras.
- Skillnad i andel foster där resultatet innehåller oväntade fynd.
- Sensitivitet och specificitet, för de diagnoser där tillräckligt många händelser finns.
- Diagnostisk tillförlitlighet, reproducerbarhet.

Föräldrarnas upplevelse

S (Sammanhang):

Samtliga länder som använder metoden.

P (Perspektiv):

Gravida kvinnor, och deras partner, som genomgår invasiv eller icke-invasiv fosterdiagnostik.

I (Intervention):

Mikroarray.

C1 (Jämförelse 1):

Karyotypering, QF-PCR (för 13, 18, 21 och X eller Y) FISH-analys (13, 18, 21 och X eller Y, 22q11.2 deletion).

C2 (Jämförelse 2):

Inget test.

E (Utvärdering):

Livskvalitet, nöjdhet, möjlighet till att göra ett informerat val, patientupplevelse.

¹ PICO är en kortform av begreppen Population, Intervention, Control och Outcome. SPICE är en kortform för begreppen Setting, Population/Perspective, Intervention, Control och Evaluation.

Samband mellan olika typer av ultraljudsavvikelser och kromosomavvikelser som identifierats med mikroarray

P (Population):

Foster med upptäckt avvikelse vid ultraljudsundersökning där vidare invasiv fosterdiagnostik genomförs.

I (Intervention):

Kromosomavvikelser som identifierats med mikroarray.

O (Effektmått, utfallsmått):

Samband mellan ultraljudsfynd och kromosomavvikelse.

Inklusionskriterier

Systematiska översikter, kontrollerade studier, kohortstudier, fall–kontrollstudier och tvärsnittsstudier har inkluderats i denna systematiska översikt. Studier i fulltext på språken svenska, norska, danska, engelska och tyska publicerade från 2008 ingår. För frågorna om upplevd nytta och risk med informationen till de blivande föräldrarna har även kvalitativa studier inkluderats.

Exklusionskriterier

I denna rapport har fallbeskrivningar, icke-systematiska översikter, djurstudier, in vitro-studier, abstrakt enbart, letters och editorials exkluderats. Likaså studier som undersöker mikroarray och som omfattar färre än 20 patienter, studier som undersöker preimplantatorisk diagnostik och studier där provtagning sker på ett avlidet foster. Exkluderats har även studier som använder mikroarrayer som inte är kommersiellt tillgängliga, studier där mikroarrayplattform inte anges och studier som beskriver kvinnor som genomgår fosterdiagnostik med riktad frågeställning på grund av tidigare känd genetisk avvikelse i familjen.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed, Embase, Cinahl och Cochrane Library till och med 2015-08-19. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 1. Litteratursökningen till denna rapport gjordes tillsammans med litteratursökningen till SBU-rapporten Fosterdiagnostik med Next-generation sequencing, varför termer som även täcker upp dessa metoder återfinns i sökstrategin [1].

Relevansgranskning

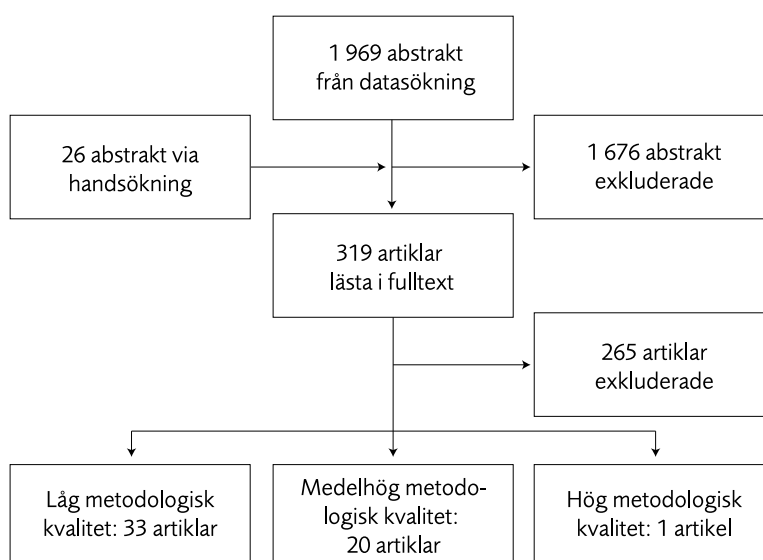
Abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av två sakkunniga oberoende av varandra, se mall i Bilaga 2. Studier som bedömdes relevanta för projektets frågeställningar av minst en av de sakkunniga beställdes i fulltext. Fulltextartiklar granskades av två sakkunniga oberoende av varandra med hänsyn till inklusionskriterierna. Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion, se Bilaga 3. Vid meningsskiljaktigheter rörande artiklar som granskades i fulltext bedömdes relevansen av ytterligare en person ur projektgruppen.

Kvalitetsgranskning

De inkluderade studierna kvalitetsgranskades och bedömdes ha hög, medelhög eller låg kvalitet. Som stöd för bedömningen användes en mall för kvalitetsgranskning av diagnostiska studier, QUADAS (Bilaga 2) en mall för kvalitetsgranskning av kvalitativa studier och en mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter, AMSTAR se Bilaga 5 och 6 i Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok [2]. För frågeställningar kring diagnostisk tillförlitlighet och informationsmängd samt samband mellan kromosomavvikelser och ultraljudsavvikelser, har endast studier av hög eller medelhög kvalitet tabellerats och beaktats i utvärderingen. För frågeställningen kring hur föräldrarna upplever informationen de får har, förutom studier med medelhög kvalitet, även kvalitativa studier med låg kvalitet tabellerats.

Flödesschema över urval av studier, litteraturgranskning och de inkluderade studiernas kvalitet visas i Figur 3.1.

Figur 3.1
Flödesschema över litteraturgranskning och urval av studier.



Metodik för sammanslagning av resultatet

Sammanvägning av resultatet gjordes med hjälp av metaanalyser. Data från studierna lades in i Cochranes fritt tillgängliga metaanalysprogram RevMan 5.2. Eftersom olika mikroarrayplattformar med olika upplösning har använts i studierna valde projektgruppen att använda slumpmodellerna (random effects model) när resultaten vägdes samman. Denna modell innebär att den statistiska felmarginalen, konfidensintervallet (KI) blir större, än om man använder en standardmodell (fixed effects model).

Det vetenskapliga underlagets styrka

Styrkan på det vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) anger hur tillförlitlig uppskattningen av en effekt är. Tillförlitligheten bedömdes med hjälp av GRADE. GRADE kategoriserar det vetenskapliga stödet i fyra nivåer: starkt, måttligt starkt, begränsat och otillräckligt (Faktaruta 3.1). En preliminär evidensstyrka sätts som beror på vilken design som använts i de ingående studierna. För diagnostiska studier är utgångspunkten starkt stöd. Därefter bedöms om evidensstyrkan påverkas av brister i det vetenskapliga underlaget. Analysen av brister omfattar fem faktorer: övergripande risk för bias, i vilken grad studiernas resultat överensstämde med varandra (inconsistency), hur stor osäkerheten i det sammanvägda resultatet var (konfidensintervallets storlek, imprecision), risk för problem med överförbarhet till svenska förhållanden (indirectness) samt risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats (publikationsbias).

Faktaruta 3.1
Studiekvalitet,
evidensstyrka och
slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta och risker.

4 Resultat

Denna utvärdering omfattar en genomgång av sammanfattningar till 1 969 vetenskapliga artiklar, varav 319 artiklar granskades i sin helhet (Figur 3.1). Totalt inkluderades 21 studier, se Tabell 11.1–11.2. Ytterligare 33 studier bedömdes som relevanta, men exkluderades på grund av låg kvalitet utifrån projektets frågeställningar (Bilaga 3).

I sökningen identifierades sju systematiska översikter. Dessa ingår dock inte i resultaten på grund av något annorlunda frågeställningar, andra inklusions- och exklusionskriterier, oklarheter i kvaliteten på de inkluderade studierna, brister i sökstrategi, eller sammanslagning av heterogena data (Bilaga 3) [17–23].

Diagnostisk tillförlitlighet och informationsmängd

Tjugo studier bedömdes ha medelhög eller hög kvalitet och är grunden för de evidensgraderade resultaten avseende diagnostisk tillförlitlighet och informationsmängd som erhålls med mikroarray [21,24–42], se Tabell 11.1. Ytterligare en studie av Fiorentino och medarbetare [43] och en studie av Coppinger och medarbetare [44] bedömdes vara av medelhög kvalitet men exkluderades på grund av att de delvis hade samma patientmaterial som en senare publicerad artikel från samma forskargrupp [29,37].

Sexton av studierna hade en prospektiv kohortstudiedesign och fyra hade en retrospektiv kohortstudiedesign där samtliga invasiva prover som analyserats under en specifik tidsperiod för vissa indikationer redovisats.

Metodologiska begränsningar

Ett generellt problem med studierna är att många är otydliga i sin beskrivning av hur selektionen av provmaterialet gjorts, antagligen för att de till stor del inkluderade de flesta av de invasiva proverna som analyserats. Vilka patientgrupper som remitteras för mikroarray kan skilja sig mycket mellan olika länder men också inom samma land. För att i största möjliga mån komma runt oklarheter i selektionsprocessen har projektgruppen valt att presentera data så detaljerat som möjligt utifrån indikationen för vidare utredning enligt vad som presenteras i studierna.

I de studier som inkluderats förekommer tre olika typer av studieupplägg:

- A. Kohortstudier där samtliga prover genomgått både referenstest (karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys) och mikroarray.
- B. Kohortstudier där proverna först genomgått referenstest (karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys) och därefter genomgått mikroarray om inga avvikelser identifierats med referenstestet.
- C. Studier där det tydligt presenterats vilken indikation som fanns för vidare utredning (till exempel ultraljudsavvikelse i hjärtat) samt hos vilka foster som kromosomavvikelse påvisats med mikroarray.

Studier med upplägget enligt typ A har inkluderats för analys av metodens träffsäkerhet [29,30,36,40]. Studier enligt typ B har inkluderats för analys av hur många kromosomavvikelse mikroarray kan identifiera som inte upptäckts med referenstestet [25,26,31,33,34,37]. Studier av typ C har inkluderats för analys av hur många fler kromosomavvikelse som kan identifieras utifrån vilket organ där ultraljudsavvikelse påträffats [21,24,27,28,32–34,37–39,41,42] jämfört med karyotypering.

Projektgruppen valde att rapportera påvisade kromosomavvikelse utifrån systemet med fem olika kategorier (se Faktaruta 2.1):

1. Pathogenic/patologisk
2. Likely pathogenic/troligen patologisk
3. Variant of uncertain significance (VOUS)/oklara fynd
4. Likely benign/troligen benign
5. Benign

Redovisningen av hur avvikelser definieras varierar i de inkluderade studierna. Studier där avvikelser från dessa fem kategorier slagits samman och där det inte går att bryta ut data för de enskilda kategorierna har projektgruppen valt att inte presentera.

Mikroarray och de referenstester som utvärderas i rapporten har olika upplösning vilket påverkar hur små kromosomavvikelser som kan upptäckas. Många mindre kromosomavvikelser som kan upptäckas med mikroarray kan inte upptäckas med de andra analysmetoderna. Därför redovisas i denna rapport även hur många foster med normal karyotyp som vid undersökning med mikroarray visats ha en kromosomavvikelse. För detta utfallsmått redovisas enbart kromosomavvikelser från kategori 1 och 2, det vill säga patologiska och troligen patologiska, då dessa kategorier har starkast koppling till klinisk relevans och det är information om dessa typer av kromosomavvikelser som förmedlas vidare inom fosterdiagnostik i Sverige. Det är svårt att med säkerhet säga exakt hur tillförlitliga dessa fynd är, då referenstestet inte kan upptäcka dessa kromosomavvikelser. Forskarna har dock i de flesta fall verifierat de fynd som gjorts med mikroarray med ytterligare en metod (Tabell 4.6) och enbart i två fall har falskt positiva resultat identifierats. I båda dessa fall berodde det på mosaicism i moderkakan, vilket visar att fyndet som gjordes med mikroarray snarare var kopplad till en kromosomavvikelse i moderkakan än hos fostret [34].

Sammantaget talar detta för att de avvikelser som identifieras med mikroarray är tillförlitliga. Däremot kan vi inte dra några slutsatser om i vilken utsträckning metoden missar att identifiera mindre kromosomavvikelser av klinisk betydelse som karyotypering inte har kapacitet att upptäcka. För att kunna svara på den frågan hade det krävts att barnen följts upp efter födseln och en tid framöver.

Foster/barn som får behandling före, eller i samband med födseln

De kromosomavvikelser som kan upptäckas med mikroarray går i nuläget inte att behandla, men däremot kan sjukvården erbjuda behandling som skapar bättre förutsättningar för graviditet och förlossning. Det kan innebära extra övervakning under graviditeten, förlossning genom kejsarsnitt eller förlossning på specialistklinik utifrån det förväntade behovet hos fostret.

Projektgruppen har inte identifierat några studier som undersöker om fosterdiagnostik med mikroarray leder till att fler eller färre foster/barn får behandling före eller i samband med födseln.

Kromosomavvikelser identifierade med mikroarray

I Tabell 4.2 och 4.3 återges hur många kromosomavvikelser diagnostik med mikroarray respektive referenstest identifierar i de inkluderade studierna, uppdelat efter indikation för provtagning. Som framgår i Tabell 4.3 skiljer sig populationerna väsentlig åt i de olika studierna. Vi har därför valt att enbart väga samman data per indikation. I Tabell 4.4 rapporteras antal identifierade fall av sex av de förekommande mikrodeletionerna.

SBU tillämpar det internationellt överenskomna evidensgraderingssystemet GRADE (Faktaruta 3.1) för att bedöma och uttrycka tillförlitligheten av de sammanvägda resultaten. En sammanställning av de studier som utgör det vetenskapliga underlaget för graderingen av evidensstyrka samt skälen för nedgradering finns i Tabell 4.1. Alla beräkningar är gjorda med ett 95-procentigt konfidensintervall.

Tabell 4.1
Sammanställning
av resultat.

Table 4.1
Summary of
findings and quality of
evidence (GRADE).

Outcome	Population	Sample size (no of studies)	Risk difference Pooled estimates (95% CI)	Quality of evidence	Rating items	Effect per 1 000 patients
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Ultrasound abnormality	3 826 (9)	0.07 (0.05; 0.09)	⊕⊕⊕○	Inconsistency	70 (50–90)
	Normal karyotype					
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Positive maternal serum screening	1 169 (6)	0.01 (0.00; 0.02)	⊕⊕○○	Indirectness Imprecision Few events	10 (0–20)
	Normal karyotype					
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Advanced maternal age	3 636 (4)	0.01 (0.00; 0.02)	⊕⊕⊕○	Imprecision Few events	10 (0–20)
	Normal karyotype					
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Parental anxiety	1 724 (4)	0.01 (0.00; 0.01)	⊕⊕⊕○	Imprecision Few events	10 (0–10)
	Normal karyotype					
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Ultrasound abnormality	584 (3)	0.10 (0.08; 0.13)	⊕⊕⊕⊕		100 (80–130)
	Normal QF-PCR/FISH					
Trisomies and SCA	Mixed indications	8 549 (4)	Sensitivity 100% Specificity 100%	⊕⊕⊕⊕		

CNV = Copy number variations; **FISH** = Fluorescent in situ hybridization; **QF-PCR** = Quantitative fluorescence-polymerase chain reaction; **SCA** = Sex chromosome aneuploidy

I Figur 4.1–4.5 återfinns metaanalyser för utfallet ”extra antal foster med kromosomavvikelser” (patologiska eller troligen patologiska) som identifierats med mikroarray. Hos de foster som har en normal karyotyp där mikroarray gjorts efter att en avvikelse påvisats vid ultraljudsundersökning, identifieras kromosomavvikelser hos 7 procent med mikroarray (konfidensintervall mellan 5 och 9 procent) (Tabell 4.1). Hos de foster med normalt resultat med QF-PCR eller FISH-analys där ultraljudsundersökningen påvisat en avvikelse identifieras kromosomavvikelser hos 10 procent med mikroarray (konfidensintervall mellan 8 och 13 procent). För samtliga övriga indikationer, det vill säga hög ålder hos modern, oro hos de blivande föräldrarna samt hög sannolikhet för kromosomavvikelse enligt KUB-test, identifierar mikroarray kromosomavvikelser endast i 1 procent av fallen med normal karyotyp (konfidensintervall mellan 0 och 2 procent för hög ålder och hög sannolikhet enligt KUB, respektive mellan 0 och 1 procent för oro). Gällande populationen där vidare utredning gjorts på grund av hög sannolikhet för kromosomavvikelse enligt KUB (positiv maternell serum-screening) kan definitionen skilja sig åt mellan de olika studierna. I vissa studier saknas redovisning gällande vilka undersökningar och analyser som ingår samt vilken gräns som använts för gruppen med hög sannolikhet. På grund av detta har projektgruppen valt att göra avdrag för brister i överförbarhet vid evidensgraderingen (Tabell 4.1).

Author Year Reference	Outcome	Indication for referral: Anomaly detected by USS including NT >3.5 mm
Charan 2014 [26]	Number of successful samples CNV detected by CMA only	107 11
Brady 2014 [25]	Number of successful samples CNV detected by CMA only	383 37
Lund 2014 [34]	Number of successful samples CNV detected by CMA only	94 12

CMA = Chromosomal microarray analysis; **CNV** = Copy number variations; **FISH** = Fluorescent in situ hybridization; **NT** = Nuchal translucency; **QF-PCR** = Quantitative fluorescence-polymerase chain reaction; **USS** = Ultrasound screening

Tabell 4.2

Antal kromosomavvikelser som påvisats med mikroarray i de fall där ingen avvikelse påvisats med QF-PCR eller FISH-analys.

Table 4.2

Number of identified CNVs with clinical relevance using Chromosomal microarray analysis (CMA) on samples with normal QF-PCR/FISH results.

Tabell 4.3
Antal kromosom-
avvikelser som påvisats
med mikroarray och/
eller karyotypering
indelad efter indikation
för provtagning.

Table 4.3
Abnormal karyotypes
and copy number
variations (CNVs)
of clinical relevance
identified by Chromo-
somal microarray
analysis (CMA) and/
or karyotype grouped
by indication of referral
to invasive testing.

Author Year Reference	Outcome	Indication for referral					
		Anomaly detected by USS	Positive maternal serum screening	Advanced maternal age	Parental anxiety	Family history	Other
Kan 2014 [30]	Number of successful samples	77	116	–	27	–	–
	Aberrations detected by both methods	31	6	–	0	–	–
	CNV detected by CMA only	7	0	–	0	–	–
Wapner 2012 [40]	Number of successful samples	1 109	827	2 054	–	–	416
	Aberrations detected by both methods	Not specified	Not specified	Not specified	–	–	–
	CNV detected by CMA only	45/755	12/729	34/1 966	–	–	0
Fiorentino 2013 [29]	Number of successful samples	95	29	1 118	1 675	25	33
	Aberrations detected by both methods	20	3	28	17	0	0
	CNV detected by CMA only	6	0	6	11	–	0
Oneda 2014 [34]	Number of successful samples	144	86	187	10	36	–
	CNV detected by CMA only	10	0	6	1	1	–
Liao 2014 [31]	Number of successful samples	446	–	–	–	–	–
	CNV detected by CMA only	51	–	–	–	–	–

The table continues on the next page

Author Year Reference	Outcome	Indication for referral					
		Anomaly detected by USS	Positive maternal serum screening	Advanced maternal age	Parental anxiety	Family history	Other
Hillman 2013 [21]	Number of successful samples	243	–	–	–	–	–
	Aberrations detected by both methods	12	–	–	–	–	–
	CNV detected by CMA only	9	–	–	–	–	–
Schmid 2013 [35]	Number of successful samples	52	21	–	–	–	2
	Aberrations detected by both methods	4	2	–	–	–	–
	CNV detected by CMA only	5	2	–	–	–	–
Scott 2013 [36]*	Number of successful samples	29	199	393	29	38	4
	Aberrations detected by both methods	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CNV detected by CMA only	1	3	3	0	0	0
Shaffer 2012 [37]	Number of successful samples**	2 052	–	–	–	–	–
	CNV detected by CMA only	128	–	–	–	–	–

Tabell 4.3
fortsättning

Table 4.3
continued

CMA = Chromosomal microarray analysis; **CNV** = Copy number variations;
USS = Ultra sound screening

* Uses QF-PCR as a reference. Cases presented in this table are aberrations less than 10 Mbp in size deemed not detectable by karyotype by the authors.

** Only samples with normal karyotype included in this analysis.

Tabell 4.4 Antal mikrodeletioner som är korrelerade med sex olika mikrodeletionssyndrom som påvisats med mikroarray i de inkluderade studierna.**Table 4.4** Number of microdeletions correlated to syndromes identified by Chromosomal microarray analysis in the included studies.

Author, Year Reference	Successful CMA	1p36 micro-deletion	Wolf-Hirschhorn (4p16.3)	Cri du chat (5p15)	William (7q11.23)	Prader-Willi/Angelman (15q11.2-q13)	22q11.2 deletion
Kan, 2014 [30]	220	0	1	1	0	0	1
Charan, 2014 [26]	107	0	0	0	0	0	1
Wapner, 2012 [40]	4 282	0	0	0	1	0	11
Fiorentino, 2013 [29]	3 000	0	0	0	0	0	2
Brady, 2014 [25]	383	1	3	2	0	1	3
Lund, 2014 [33]	94	1	0	0	0	0	1
Oneda, 2014 [34]	463	1	0	0	0	1	1
Liao, 2014 [31]	446	0	0	0	1	0	1
Hillman, 2013 [21]	243	1	0	0	0	0	4
Scott, 2013 [36]	1 047	0	0	0	0	0	0
Schmid, 2013 [35]	75	0	0	1	0	0	0
Faas, 2012 [28]	118	0	0	0	0	0	1
Tang, 2015 [39]	39	0	0	0	0	0	3
Vestergaard 2013 [41]	89	0	1	1	0	0	1

Figure 4.1–4.4 Meta-analysis of CNVs identified using CMA. All samples had a normal karyotype.

Figure 4.1 Indication for referral; ultrasound abnormality.

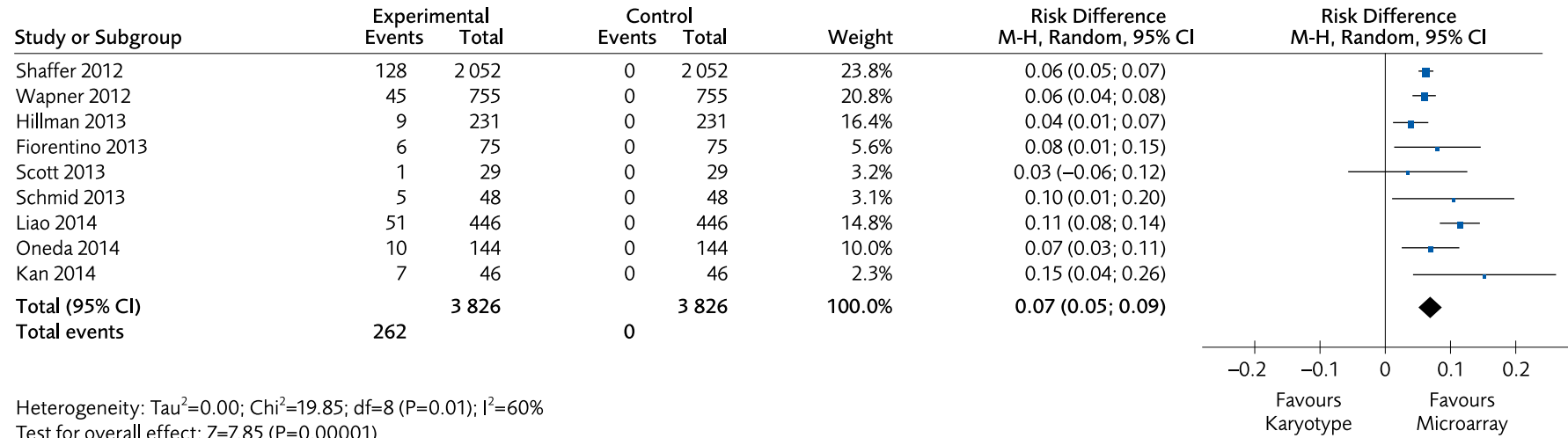


Figure 4.2 Indication for referral; positive maternal serum screening.

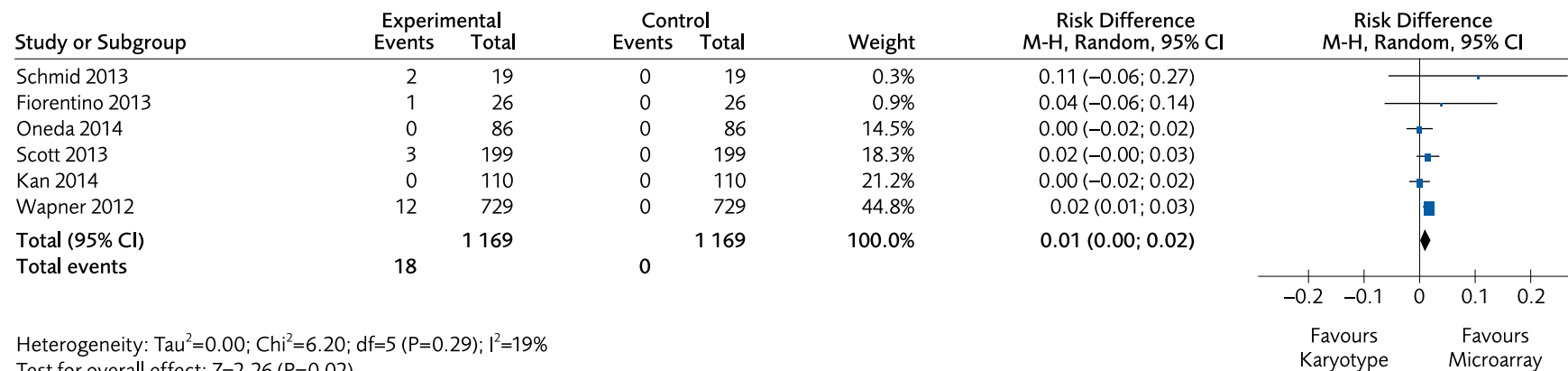


Figure 4.3 Indication for referral; advanced maternal age.

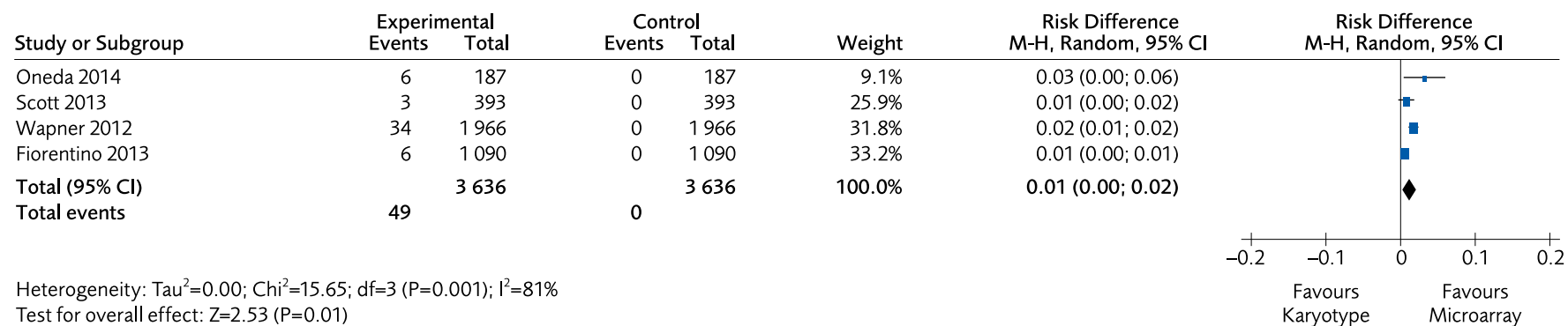


Figure 4.4 Indication for referral; parental anxiety.

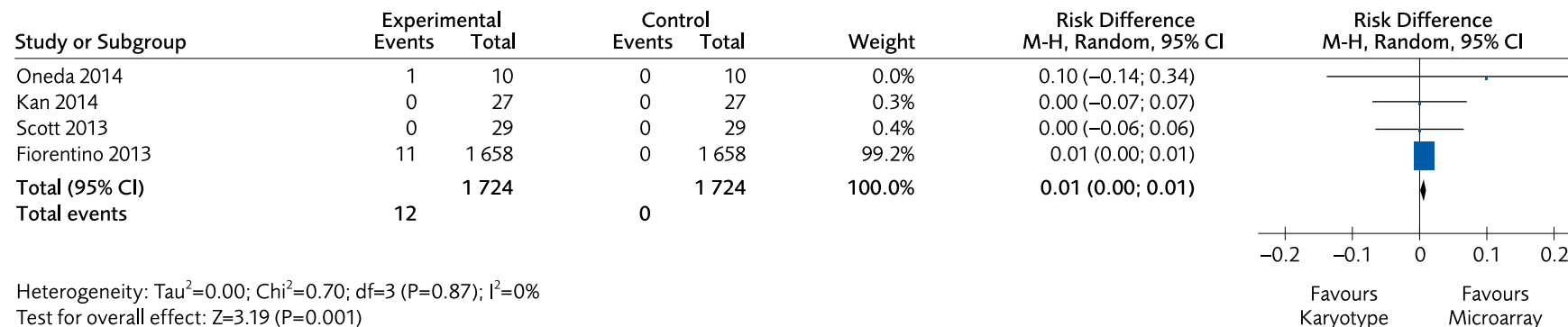
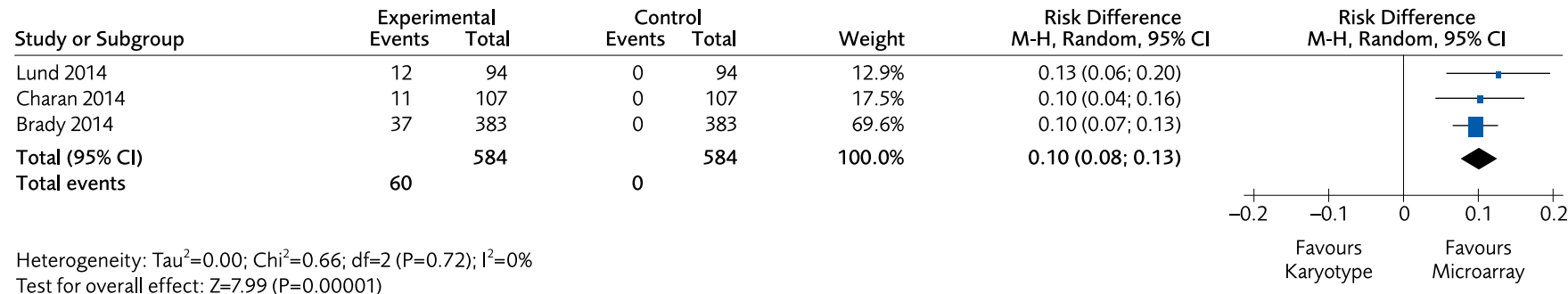


Figure 4.5 Meta-analysis of CNVs identified using CMA. Indication for referral; ultrasound abnormality. All samples had a normal QF-PCR/FISH.



Sensitivitet och specificitet, diagnostisk tillförlitlighet, reproducerbarhet

Sensitiviteten och specificiteten går enbart att beräkna för de diagnoser som går att upptäcka med både mikroarray och karyotypering. För diagnoserna trisomi 13, 18, 21 samt könskromosomavvikelse finns det tillräckligt många identifierade fall för att bestämma metodens diagnostiska tillförlitlighet. I vår analys har vi poolat studier där mikroarray jämförs med karyotypering eller QF-PCR, under antagandet att båda dessa referensmetoder har samma diagnostiska tillförlitlighet [45]. I fyra studier analyseras samtliga prover (totalt 8 549) med både referenstest och mikroarray [29,30,36,40]. Totalt i de fyra studierna identifieras 529 fall av trisomi 13, 18, 21 eller könskromosomavvikelse, se Tabell 4.5. Samtliga fall identifieras även med mikroarray. Inga falskt positiva eller falskt negativa fall rapporteras i studierna [29,30,36,40], se Tabell 4.1 för sammanfattning av resultatet.

Tabell 4.5
Trisomier och könskromosomavvikelse som påvisats med mikroarray samt referenstest (karyotypering eller QF-PCR). Alla kromosomavvikelse identifierades korrekt av mikroarray.

First Author Year Reference	Successful CMA	Reference test	T21	T18	T13	X	XXX	XXY	XYY	Other trisomies
Kan 2014 [30]	220	Karyotype	6	7	4	4	0	0	0	2
Wapner 2012 [40]	4 282	Karyotype	188	93	36	39	18*	-	-	4
Fiorentino 2013 [29]	3 000	Karyotype	35	9	3	2	2	1	2	0
Scott 2013 [36]	1 047	QF-PCR	59	22	6	2	2	7	0	3
Total	8 549		288	131	49	47	4	8	2	9

* XXX, XXY and XYY reported as a group.

CMA = Chromosomal microarray analysis; **QF-PCR** = Quantitative fluorescence-polymerase chain reaction

Table 4.5
Trisomies and Sex chromosome aneuploidy (SCA) identified in the studies by karyotype or QF-PCR. All aneuploidies identified were correctly identified by Chromosomal microarray analysis (CMA). There were no false positive or false negative events.

I ytterligare två studier analyseras alla prover förutom identifierade trisomier/monosomier med både mikroarray och referenstest [21,35]. Totalt i dessa sex studier identifieras 73 kromosomavvikelse med karyotypering/QF-PCR som inte identifierats med mikroarray [21,29,30,35,36,40]. Av dessa var 43 balanserade, en var en förändring lokaliserad till heterokromatinet, och 25 var triploidier. Varken balanserade kromosomavvikelse eller förändringar i heterokromatinet kan upptäckas med mikroarray. Triploidier kan inte upptäckas med oligoarray, som var den mikroarrayplattform som användes i dessa studier. Utöver de 69 kromosomavvikelse som inte kan upptäckas med mikroarray återstod 4 avvikelse som visar avvikande karyotyp men normalt mikroarray-resultat. Vidare analys av dessa visar att 3 är falskt positiva med karyotypering medan 1 är falskt negativ med mikroarray.

Oväntade och oklara fynd identifierade med mikroarray

I endast fem studier (totalt 1 249 analyser) anges tydligt om forskarna har identifierat oväntade fynd (secondary findings) eller inte [25,30,31,34,41] (Tabell 4.6). Totalt identifierades endast tre oväntade fynd. I Tabell 4.6 presenteras även antal oklara fynd (variants of uncertain significance).

First Author Year Reference	Successful CMA results	Variant of uncertain significance	Secondary findings	Technical failure	False results on CMA
Kan 2014 [30]	220	3	0	0	0
Charan 2014 [26]	107	7	Not specified	0	Verification not specified
Wapner 2012 [40]	4 282	Not specified	Not specified	51	0
Fiorentino 2013 [29]	3 000	1	Not specified	0	Verification not specified
Brady 2014 [25]	383	6	1	20	0
Lund 2014 [33]	94	3	0	0	Verification not specified
Oneda 2014 [34]	463	2	1	0	2 false positive
Liao 2014 [31]	446	9	Not specified	0	Verification not specified
Hillman 2013 [21]	243	1	Not specified	5	1 false negative
Scott 2013 [36]	1 047	3	Not specified	2	0
Schmid 2013 [35]	75	1	Not specified	0	0
Shaffer 2012 [37]	2 858	137	Not specified	0	0
Vestergaard 2013 [41]	89	2	1	0	Verification not specified

CMA = Chromosomal microarray analysis

Tabell 4.6
Antal kromosom-
avvikelser som klassas
som oklara fynd
respektive oväntade
fynd och som påvisats
med mikroarrayanalys.

Table 4.6
Number of variants of
uncertain significance
or secondary findings.

Föräldrarnas upplevelse

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur blivande föräldrar upplever värdet av informationen som de får med mikroarray, fler studier behövs.

Fyra primärstudier inkluderades. Två kvantitativa [47,48] och två kvalitativa [48,49]. Tre av dessa bedömdes ha låg kvalitet [46,47,49] och den av Hillman och medförfattare bedömdes ha medelhög kvalitet [49]. De båda kvalitativa studierna har tabellerats trots att en av studierna bedömdes ha låg kvalitet, se Tabell 11.2.

Studien av Hillman och medförfattare är utförd i USA åren 2009–2012 [49]. I studien analyseras upplevelsen av utökad fosterdiagnostik med mikroarray hos gravida kvinnor och deras partner efter att en avvikelse identifierats hos fostret via ultraljud (som genomförts graviditetsveckorna 11–13). Studien innefattar 25 semistrukturerade intervjuer utförda efter att kvinnorna/paren fått svar på fosterdiagnostik med mikroarray. Hos 9 av de undersökta fostren identifierades kromosomavvikelser och hos de övriga 16 visade analysen inga avvikelser. Samtliga kvinnor/par genomgick först en undersökning med QF-PCR som sedan följdes upp av en mikroarray. QF-PCR-undersökningen har kapacitet att upptäcka trisomi 13, 18 och 21. Resultatet av QF-PCR-analysen delgavs kvinnorna/paren innan resultaten av mikroarrayanalysen fanns tillgängliga. Tolv av kvinnorna intervjuades tillsammans med sina partners, en med sin far och övriga tolv utan närstående. Intervjuerna spelades in och analyserades med så kallad framework analysis, för att identifiera återkommande teman. Fem huvudteman identifierades: diagnos, genetisk testning, familj och stöd, reflektioner över uppföljning (kommunikation med vårdpersonal) samt känslor.

Huvudresultatet visar att missuppfattningar är vanliga. I synnerhet är det svårt att kommunicera oklara fynd på ett sätt så att kvinnorna och deras partner förstår informationen.

Det förekommer rena missförstånd såsom att fosterdiagnostik med mikroarray är en undersökning direkt av fostret och inte en analys av fostrets DNA. Tre av 25 förväntade sig att om QF-PCR-testet inte påvisade avvikelser skulle inte mikroarray göra det heller. Av 25 förstod 7 det som att det bara rörde sig om ett test för trisomierna 13, 18 och 21 och endast 7 kom ihåg att en mikroarray kunde visa mer än en karyotypering. Några av de intervjuade uttryckte missnöje med att alltför mycket medicinsk jargong använts av vårdpersonalen, vilket upplevts försvåra förståelsen.

Några blivande föräldrar ansåg att information om oklara fynd inte var handlingsvägledande. Även om de tyckte sig förstå informationen upplevdes den inte ge något underlag för beslut. Någon uppskattade ändå information om oklara fynd, framför allt för att det möjliggjorde eftersökning av ytterligare information av relevans för barnets framtida hälsa snarare än som underlag för beslut om abort.

Efter att ha fått information om ett normalt resultat med QF-PCR upplevdes en identifierad kromosomavvikelse med mikroarray av vissa som upprivande och oväntad. Ett kanske mer förvånande resultat var att även normala testresultat uppfattades som upprivande av några.

Författarna av studien sammanfattar att det framför allt behövs en tydlig genetisk vägledning för blivande föräldrar. Vägledningen bör ta hänsyn till svårigheten att ta till sig information när kvinnan är gravid, just har fått besked om ultraljudsavvikelse och tiden för beslut är begränsad. Både muntlig och skriftlig information kan behövas samt möjlighet att ha en genetisk vägledare att vända sig till. Betydelsen av att undvika medicinsk jargong framhålls. Avslutningsvis understryks vikten av att inkludera anhöriga som stöd.

Samband mellan kromosomavvikelser och olika typer av avvikelser upptäckta vid ultraljudsundersökning

Projektgruppen identifierade inga studier som rapporterar samband mellan olika typer av ultraljudsavvikelser och genetiska avvikelser. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det finns samband mellan olika typer av ultraljudsavvikelser och identifierade kromosomavvikelser.

För att ändå kunna ge någon vägledning i frågan om vilka typer av ultraljudsavvikelser som i större utsträckning än andra är förknippade med kromosomavvikelser som kan identifieras med mikroarray, har projektgruppen grupperat dem efter det organ där ultraljudsavvikelsen identifierats. För att avgöra vilket organsystem olika typer av ultraljudsavvikelser tillhör har vi använt oss av The Human Phenotype Ontology, där kroppens organ är indelade efter kategorier på olika detaljnivå [50,51]. För kromosomavvikelser där annat namn angetts än det som förekommer inom detta kategorisystem, har vi skrivit ut det i tabellen under den kategori som denna avvikelse tilldelats av projektgruppen (Tabell 4.7).

Totalt inkluderades tretton studier där olika typer av ultraljudsavvikelser följts upp med mikroarray [21,24,27,28,32–34,37–39,41,42]. Studien av Donnelly och medförfattare [27] är en planerad sekundär analys av studien gjord av Wapner och medförfattare ovan [40] där de kromosomavvikelser som identifierats har grupperats efter det organ/organsystem där ultraljudsavvikelsen upptäckts. Projektgruppen har valt att enbart sammanställa de kromosomavvikelser som endast identifierades med mikroarray, medan de som identifieras med både karyotypering och mikroarray inte är inkluderade. För de studier där referenstestet varit QF-PCR eller FISH-analys har projektgruppen valt att enbart redovisa avvikelser som är mindre än 10 Mega baspar för att i så stor utsträckning som möjligt kunna utgå från likartade förutsättningar. Projektgruppen har valt att enbart väga samman data för de organsystem som omfattade minst 100 undersökta foster från tre eller flera studier.

Tabell 4.7 Antal kromosomavvikelser som påvisats med mikroarray när analys utförts efter att en ultraljudsavvikelse påvisats. Resultaten är uppdelade efter organsystem där ultraljudsavvikelsen identifierats. I tabellen ingår bara kromosomavvikelser som identifierats på prover med normal karyotyp eller i de fall karyotypering inte gjorts, kromosomavvikelser som är mindre än 10 Mbp i storlek. Huvudkategorier är fetmarkerade och är hämtade från Human phenotype ontology. Underkategorier visar hur de avvikelser vi har klassat in i respektive huvudkategori angavs i studien.

Table 4.7 Number of CNVs detected in fetuses referred to CMA after an abnormality was discovered during ultrasound. Presented are only CNVs found in samples with a normal karyotype or CNVs less than 10 Mbp in size. Categories in bold indicate categories specified in the Human phenotype ontology.

	Charan 2014 [26]	Hillman 2013 [21]	Liao 2014 [32]	Vestergaard 2013 [41]	Shaffer 2012 [37]	Yan 2014 [42]	Donnelly 2014 [27]	Tang 2015 [39]	Brady 2013 [24]	Sun 2015 [38]	Faas 2012 [28]	Lund 2014 [33]	Oneda 2014 [34]
	Number of identified CNVs/number of included samples												
Abnormality of the nervous system	2/24	2/49	–	1/16	6/363	–	1/63	–	–	2/24	0/6	–	–
Spina bifida/encephalocele	–	0/5	–	–	–	–	–	–	–	–	0/1	–	–
Abnormality of the skeletal system	2/20	–	–	3/19	–	–	0/36	–	–	–	–	–	–
Muskoskeletal	–	0/25	–	–	0/185	–	–	–	–	–	–	–	–
Club foot	–	–	–	0/1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Abnormality of head or neck	–	0/7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Cleft lip	–	–	–	0/4	–	–	–	–	–	–	0/2	–	–
Face	–	–	–	–	1/83	–	1/20	–	–	–	–	–	–
Abnormality of the genitourinary system	–	1/20	–	–	3/69	–	3/23	–	–	–	–	–	–
Urogenital	–	–	–	1/4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Abnormality of the abdomen	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Diaphragma hernia	–	–	–	–	–	–	–	–	3/67	–	0/4	–	–
Gastrointestinal tract	–	0/3	–	0/3	0/14	–	–	–	–	–	–	–	–
Abdominal wall	–	0/11	–	–	1/52	–	0/24	–	–	–	–	–	–
Abnormality of the cardiovascular system	1/2	4/40	13/81	2/9	1/237	3/49	6/66	5/18	–	–	1/10	–	–

The table continues on the next page

Tabell 4.7 fortsättning

Table 4.7 continued

	Charan 2014 [26]	Hillman 2013 [21]	Liao 2014 [32]	Vestergaard 2013 [41]	Shaffer 2012 [37]	Yan 2014 [42]	Donnelly 2014 [27]	Tang 2015 [39]	Brady 2013 [24]	Sun 2015 [38]	Faas 2012 [28]	Lund 2014 [33]	Oneda 2014 [34]
	Number of identified CNVs/number of included samples												
Abnormality of the respiratory system	–	0/5	–	–	1/47	–	–	–	–	–	–	–	–
Cystic adenomatoid malformation	–	–	–	0/2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tracheal/esophageal fistule	–	0/1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Abnormality of prenatal development or birth	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Hydrops fetalis</i>	–	0/4	–	–	2/82	–	–	–	–	–	0/5	–	–
Neck or body fluids	–	–	–	–	23/586	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Fetal ultrasound soft marker</i>	–	–	–	–	2/77	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Increased nuchal translucency</i>	–	–	–	–	2/295	–	4/187	–	–	–	–	–	–
NT >5 mm	–	–	–	0/4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NT >3.5/cystic hygroma	–	1/36	–	–	–	–	–	–	–	–	0/27	–	–
NT >3.5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	12/94	–
NT > 3.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3/53
Fetal cystic hygroma	–	–	–	0/1	4/226	–	–	–	–	–	–	–	–
Nuchal oedema	0/4	–	–	–	0/35	–	–	–	–	–	–	–	–
Abnormality in multiple systems	5/30	5/15	6/18	1/22	52/783	2/27	25/254	2/21	1/5	3/22	1/40	–	–

CNV = Copy number variations; Mbp = Megabase pair; NT = Nuchal translucency

Tabell 4.8
Sammanställning av
resultat (GRADE).

Table 4.8
Summary of findings
and quality of
evidence (GRADE).

Outcome	Population All samples have normal karyotype* Ultrasound abnormality of	Sample size (no of studies)	Risk difference Pooled estimates (95% CI)	Quality of evidence	Rating items	Effect per 1 000 patients
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	The cardio-vascular system	512 (9)	0.13 (0.00; 0.25)	⊕⊕○○	Inconsistency Imprecision	130 (0–250)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	The nervous system	551 (7)	0.02 (0.01; 0.03)	⊕⊕⊕○	Imprecision	20 (10–30)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Head or neck	116 (5)	0.01 (–0.02; 0.05)	⊕⊕○○	Imprecision	10 (0–50)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Increased nuchal translucency	701 (8)	0.03 (–0.00; 0.07)	⊕⊕⊕○	Imprecision	30 (0–70)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	The abdomen	178 (6)	0.02 (–0.01; 0.05)	⊕⊕○○	Imprecision	20 (0–50)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	The genitourinary system	116 (4)	0.05 (0.01; 0.10)	⊕⊕○○	Imprecision	50 (0–100)
Number of pathogenic or likely pathogenic CNVs	Multiple system	1 237 (11)	0.09 (0.05; 0.12)	⊕⊕⊕○	Inconsistency	90 (50–120)

* Or no aberration over 10 Mbp.

CNV = Copy number variations

De organsystem som uppfyllde dessa kriterier och lades samman var ultraljuds-
avvikelse identifierat i: hjärta, centrala nervsystemet, ansiktet, urogenitalia,
buken, ökad vätskespalt i nacken samt avvikelser i mer än ett organsystem.

I Figur 4.6–4.12 finns de metaanalyser som utförts. Bland foster med ultraljuds-
avvikelse och en normal karyotyp, identifierades flest kromosomavvikelse med
mikroarray hos de foster där ultraljudsavvikelsen var lokaliserad till hjärta eller
till mer än ett organsystem (Tabell 4.8). Jämfört med karyotypering identifieras
13 procent fler kromosomavvikelse hos de som hade ultraljudsavvikelse
lokaliserade till hjärta (konfidensintervall mellan 0 och 25 procent) och 9 pro-
cent fler än de som hade ultraljudsavvikelse lokaliserade i flera organ (konfidens-
intervall mellan 5 och 12 procent).

Bland foster som hade ultraljudsavvikelse lokaliserade till ansiktet respektive
buken identifierades ytterligare kromosomavvikelse med mikroarray, som mest
hos 5 procent. För foster med en ökad vätskespalt i nacken vid ultraljudsunder-
sökning, identifiera ytterligare kromosomavvikelse som mest hos 7 procent av
de som undersökts med mikroarray.

Figure 4.6–4.12 Meta-analysis of CNVs identified by CMA, based on organ where ultrasound abnormality was identified. Samples where CNVs were also detected by karyotype are excluded. For samples where karyotyping were not performed CNVs of more than 10 Mbp are excluded.

Figure 4.6 Abnormality of the cardiovascular system.

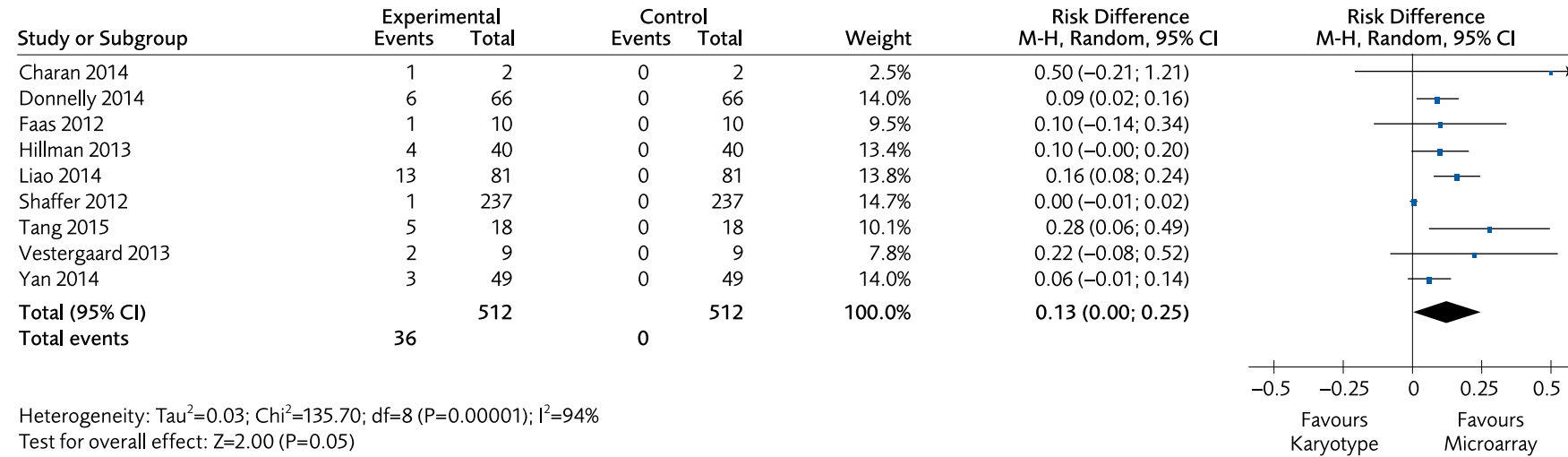


Figure 4.7 Abnormality of the nervous system.

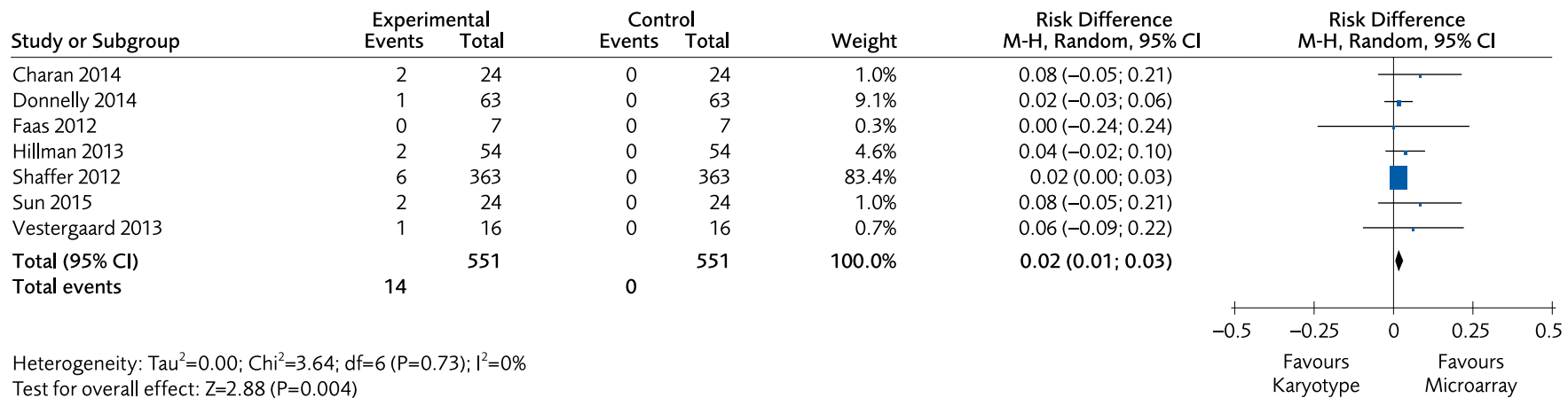


Figure 4.8 Abnormality of the head or neck.

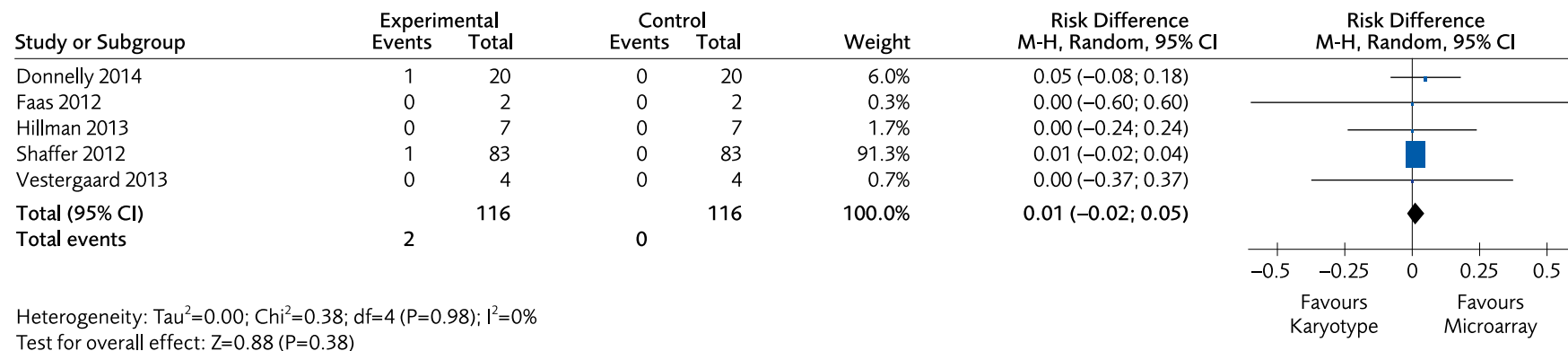


Figure 4.9 Increased nuchal translucency.

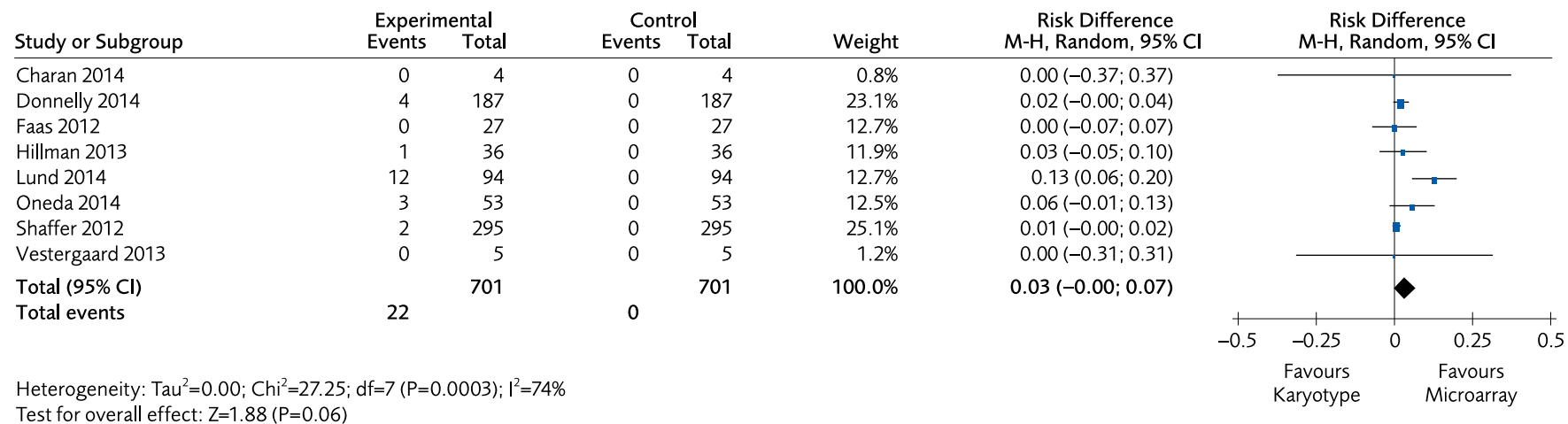
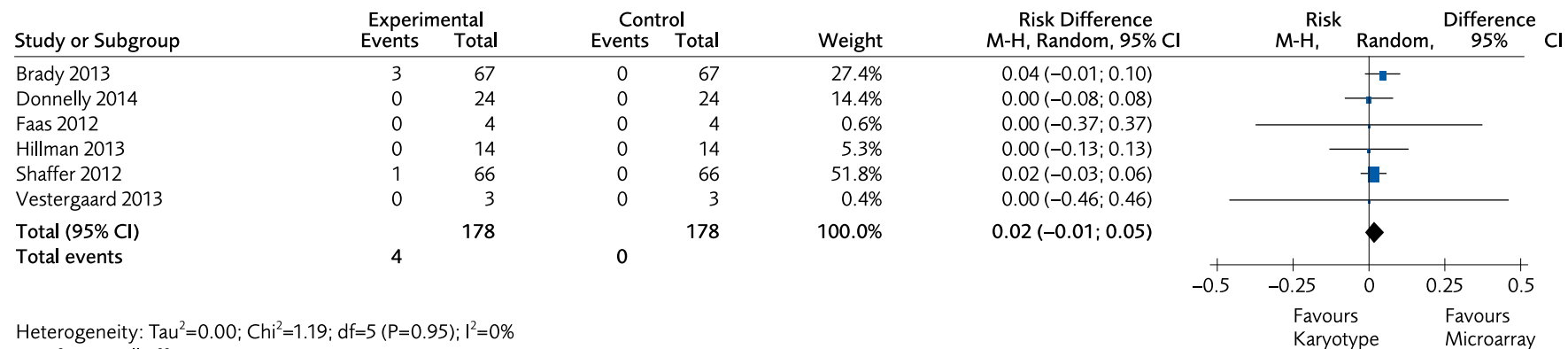
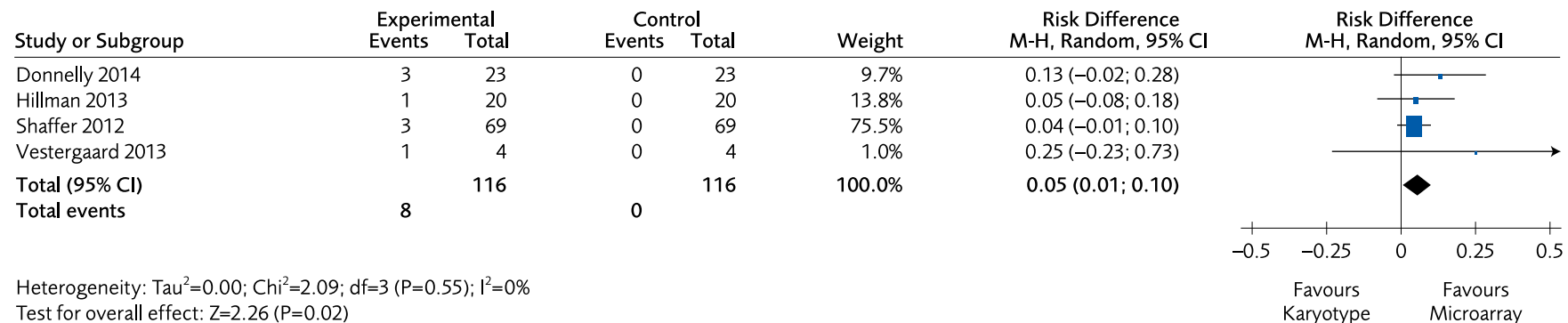


Figure 4.10 Abnormality of the abdomen.



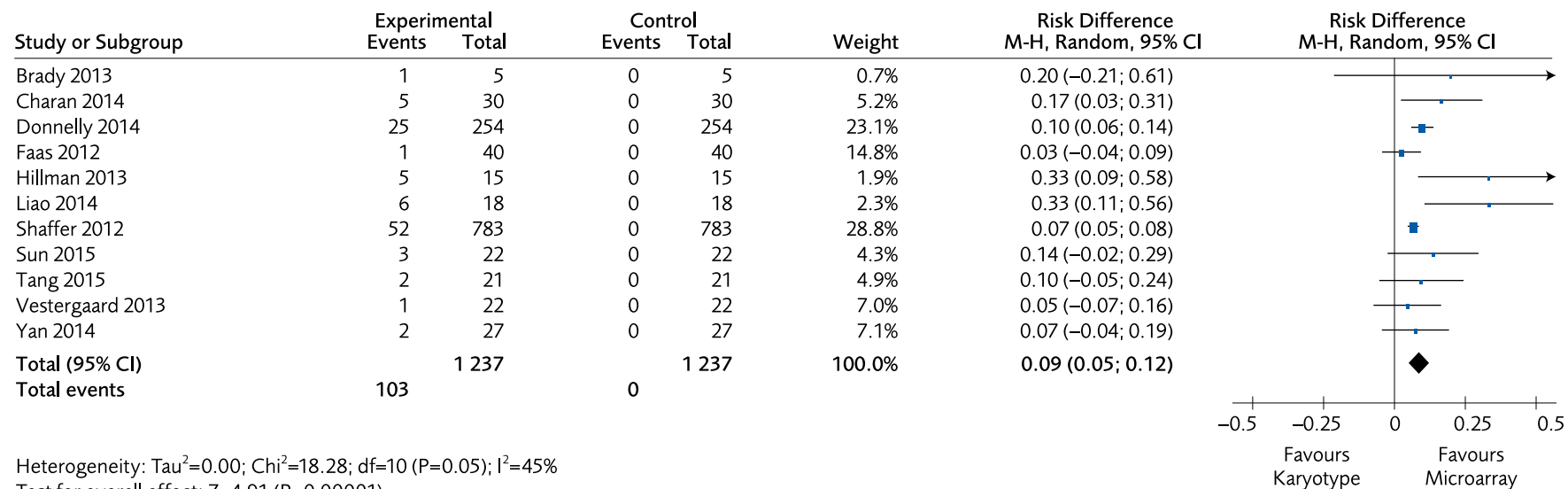
Heterogeneity: Tau²=0.00; Chi²=1.19; df=5 (P=0.95); I²=0%
 Test for overall effect: Z=1.34 (P=0.18)

Figure 4.11 Abnormality of the genitourinary system.



Heterogeneity: Tau²=0.00; Chi²=2.09; df=3 (P=0.55); I²=0%
 Test for overall effect: Z=2.26 (P=0.02)

Figure 4.12 Abnormality in multiple systems.



5 Kostnader

Denna rapport inkluderar inte någon hälsoekonomisk analys.

Fosterdiagnostik med mikroarray har en högre kostnad än karyotypering. Priset förväntas dock sjunka i takt med att metoden utvecklas och blir vanligare. Kostnaden för fosterdiagnostik med mikroarray uppskattas vara 9 000–13 000 kronor och för karyotypering 6 000–9 000 kronor. I vissa fall analyseras även de blivande föräldrarnas arvs massa tillsammans med fostrets arvs massa. Kostnaden blir då högre.

6 Etiska och sociala aspekter

Inledning

Den huvudsakliga målsättningen med fosterdiagnostiska metoder är att ge de blivande föräldrarna förutsättningarna för att kunna fatta ett informerat beslut samt att värna om kvinnans reproduktiva autonomi [49,52–55].

En annan målsättning, som anses betydligt mer kontroversiell, är barnets och familjens framtida hälsa och livskvalitet [56]. Denna målsättning framhålls också i första hand när mikroarray används för att söka efter kromosomavvikelser hos redan födda barn [57]. Att det anses som problematiskt ur ett etiskt perspektiv beror främst på att många av de kromosomavvikelser som identifieras hos foster inte är behandlingsbara och att informationen snarare fungerar som ett underlag för kvinnans beslut om att fullfölja eller avbryta graviditeten [58]. Det finns en konflikt mellan autonomi- och hälsomålen inom fosterdiagnostiken. Det är inte självklart att det sätt att erbjuda och organisera fosterdiagnostik som minimerar förekomsten av födselar med vissa skador och sjukdomar också är det sätt som ger föräldrarna störst möjligheter att bestämma själva [59,60].

Oavsett målsättning bör metoden vara förenlig med de etiska principer som gäller för all vård, såsom respekt för kvinnans självbestämmande (autonomi-principen) och vård på lika villkor, enligt rättvisepincipen.

Fosterdiagnostik har kritiserats som ett instrument för att ”sortera bort” vissa individer på grund av skada eller sjukdom [3]. Denna kritik är giltig endast om fosterdiagnostik motiveras av och utformas för att undvika på förhand bestämda tillstånd, det vill säga om ett så kallat preventivt mål sätt i centrum istället för autonomimålet [3]. Det är viktigt att nya metoder införs på ett sätt

så att inte autonomimålet undergrävs. Fosterdiagnostik kan även leda till ökad stigmatisering av individer med de tillstånd som kan identifieras.

Fosterdiagnostik värderas väldigt olika av olika individer och grupper [60]. Det är många parter involverade: den gravida kvinnan och hennes partner, fostret, släktingar och anhöriga, sjukvårdspersonal, de som lever med tillstånden som kan identifieras, försäkringsbolag och samhället i stort. I denna diskussion kommer de etiska fördelar och problem med mikroarray jämfört med befintliga standardmetoder, i första hand karyotypering, att beröras. För en allmän diskussion om etiska aspekter av fosterdiagnostik se SMER:s rapport om fosterdiagnostik [3].

Fördelar med mikroarray

Den främsta fördelen med mikroarray jämfört med karyotypering är att det går att identifiera mindre kromosomavvikelser och därför går att upptäcka en del betydelsefulla avvikelser som missas vid karyotypering, se Kapitel 4. En annan fördel är att ingen cellodling behövs, vilket förenklar provhanteringen i många avseenden med kortare svarstider bland annat.

Om det rör kromosomavvikelser som ärvt från en av föräldrarna snarare än en avvikelse som uppkommit enbart hos fostret, kan informationen vara av relevans för framtida graviditeter. För att klargöra detta behöver emellertid föräldrarna också testas, vilket kan medföra problem med exempelvis försäkringsbarhet [59].

Ett möjligt beslut efter fosterdiagnostik är att avbryta graviditet inom en viss tidsgräns [15]. Mikroarray går ungefär en vecka snabbare än karyotypering, vilket ger de blivande föräldrarna längre tid att inhämta och överväga kommande beslut, mot bakgrund av resultaten, i en tidspressad situation för alla inblandade parter. Studier har visat att aborter är mindre känslomässigt tunga ju tidigare de inträffar [61].

En gravid kvinna kan även oroa sig för att fostret lider av en viss sjukdom eller skada. Fosterdiagnostik kan i dessa fall förhindra att den gravida kvinnan väljer att avbryta graviditeten på basis av obekräftad oro för tillståndet [60]. I den utsträckning oro för ett visst tillstånd föreligger och tillståndet kan upptäckas med mikroarray, men inte andra metoder, så har mikroarray en fördel.

Etiska problem med mikroarray

Eftersom det med mikroarray går att analysera en individs hela arvs massa på en mycket detaljerad nivå, ger analysen omfattande information om individen. Detta är förknippat med flera etiska problem bland annat kring svårigheten att erhålla ett informerat samtycke, ge en korrekt information inför undersökningen om vad som kan upptäckas och ta beslut om vad som ska förmedlas till patienten efter mikroarrayundersökningen. Detta ställer givetvis höga krav på hälso- och sjukvården.

Informerat samtycke

Ett problem i samband med genetisk vägledning före och efter mikroarray gäller möjligheten att inhämta ett genuint informerat samtycke, vilket är nödvändigt för att respektera patientautonomin [62]. På grund av de många kromosomavvikelser som kan identifieras med mikroarray, inklusive oklara fynd och oväntade fynd, så är det omöjligt att inhämta informerat samtycke genom att berätta om vart och ett av dessa. Stora mängder information försvårar snarare än underlätta förståelsen, så kallad ”information overload” eller ”truth dumping” [63] och för ett informerat samtycke krävs inte bara tillgång till, utan även faktisk förståelse av informationen [62].

Fosterdiagnostik med mikroarray medger alltså inte informerat samtycke som är sjukdomsspecifikt för alla tänkbara avvikelser som kan identifieras med metoden. Oväntade fynd utgör ett särskilt problem. I detta avseende har riktade analysmetoder, som exempelvis QF-PCR, en fördel eftersom riktade analysmetoder inte upptäcker oväntade fynd i lika stor utsträckning.

Ett förslag för att lösa problemet med informerat samtycke är någon form av mer allmänt hållet samtycke, så kallat generiskt samtycke. Det skulle innebära att kvinnan eller paret får ta ställning till om de vill ha reda på vissa breda kategorier av information, utöver de som ingår i det uttalade diagnostiska syftet med testet. Förslag till sådana kategorier är: dödliga/inte dödliga, tidigt debuterande/sent debuterande, vårdkrävande/mindre vårdkrävande, lindriga/icke-lindriga samt klara/oklara [58]. Dessa kategorier kan dock vara svåra att ta ställning till, i synnerhet som samtliga utgör gradfrågor. Vidare kan exempelvis begreppet lindrigt uppfattas olika av olika par [58,64]. Den varierande expressiviteten som många tillstånd innebär försvårar också ställningstagandet om vad som ska anses vårdkrävande eller lindrigt.

Två etiska huvudteman för fosterdiagnostik med mikroarray jämfört med karyotypering återkommer i litteraturen: den ökade sannolikheten för oväntade fynd samt fynd av oklar klinisk relevans.

Oväntade fynd

Oväntade fynd, det vill säga en kromosomavvikelse som inte relaterar till testets diagnostiska syfte [65] förekommer även med andra analysmetoder. Det är snarare omfattningen som skiljer [65]. Återkoppling av alla identifierade kromosomavvikelser som kvinnan/paret inte från början samtyckt till att efterforska kan bli etiskt kontroversiellt. En typ av omdiskuterade oväntade fynd utgörs av sent debuterande ärftliga tillstånd, där fyndet kan vara av klinisk relevans även för föräldrarna, exempelvis anlagsbärardiagnostik för ärftlig bröstcancer (BRCA) [54,66].

Oklara fynd

I jämförelse med karyotypering ökar fosterdiagnostik med mikroarray sannolikheten för oklara fynd. En typ av oklara fynd är kromosomavvikelser med oklar evidens för om de kommer leda till någon klinisk manifestation hos individen. I nuläget saknas kunskap om när och i vilken utsträckning denna typ av kromosomavvikelse ger upphov till kliniska symtom eller en viss diagnos. En annan typ av oklara fynd är välkända kromosomavvikelser som uppvisar varierande penetrans eller expressivitet [67]. I synnerhet avseende multifaktoriella tillstånd, där fler gener samt miljö bidrar till sjukdomens uppkomst, är bedömningen av om sjukdomen kommer utvecklas alltid en sannolikhets- eller osäkerhetsfråga [68].

Ett särskilt problem med oklara fynd är svårigheten att undersöka eventuell klinisk betydelse hos foster jämfört med födda individer. Till detta kommer det allmänna problemet med oklara fynd – att det finns en inbyggd bias för att hitta ett urval med allvarligare penetrans. Många individer som har kromosomavvikelsen utan att påvisa några kliniska symtom får aldrig den identifierad [68]. Detta leder till en risk att överskatta avvikelsens betydelse för hälsan.

Vad som räknas som oklara fynd ändras dessutom över tid [67]. Ökad kunskap om sambanden mellan kromosomavvikelse och fenotyp tenderar att minska antalet oklara fynd. Sådant som tidigare räknats som klara fynd kan bli oklart av samma skäl, bland annat beroende på att bara de anlagsbärare som har kliniska symtom kunnat identifieras tidigare.

Oklara fynd kan påverka föräldrarnas beslut. Det finns stöd för att oklarhet om barnets framtida hälsa försvårar föräldrarnas förmåga att komma till ett beslut om vad de ska göra med graviditeten [69]. Detta går stick i stäv med fosterdiagnostikens huvudsakliga målsättning, nämligen stöd i beslutsfattandet (autonomimålet) [53]. Det råder stor enighet om att metoder som ökar risken för oklara fynd också ökar kravet på en utbyggd genetisk vägledning för föräldrarna både före och efter eventuellt test [63,64,70,71]. En sådan utbyggnad skulle dock innebära ökade kostnader.

Rapporter om oklara fynd kan också ofta vara ovälkomna [48]. Det hänger samman med problemet att på förhand inhämta ett informerat samtycke om vad som ska återrapporteras i samband med genetisk vägledning. Även när personalen tycker sig ha informerat och inhämtat samtycke om återrapportering så har de blivande föräldrarna inte alltid uppfattat det så [48].

Ett annat problem med oklara fynd är att de innebär oklarhet om det som för de blivande föräldrarna ofta är av störst intresse vid genetisk vägledning: hur det är att leva med ett barn med en viss diagnos [49,65]. Osäkerhet kring den frågan förstärks givetvis när det från början är oklart om barnet kommer att ha några symtom alls. Svårigheterna med att på ett informerat sätt fatta beslut utifrån riskinformation är ett återkommande tema i litteraturen kring genetisk vägledning [59,64]. Vidare kan oklara fynd, i likhet med oväntade fynd, ge upphov till oro hos de blivande föräldrarna [56,71]. Det kan också innebära att behandlingar eller abort görs baserat på otillräcklig eller felaktig information [56].

Om föräldrarna väljer att fullfölja graviditeten med vetskapen om oklara fynd, kan det finnas andra risker, exempelvis försämrad anknytning till barnet både före och efter förlossningen [56]. I synnerhet brukar risken för sjukdomsstämpling eller stigmatisering av barn med riskgener framhållas [68]. Har en kromosomavvikelse identifierats, kan barnet uppfattas som sjukare än vad det är och barnets hälso- och utvecklingsproblem kan överdrivas eller regelmässigt förknippas med avvikelsen, trots att barnet inte är föremål för en klinisk diagnos. En annan risk rör stigmatisering av den förälder som fått reda på att en kromosomavvikelse hos fostret är ärvd från henne eller honom, vilket ibland är förbundet med skam- eller skuld känslor [49]. Stigmatiseringsproblem är inte unika för fosterdiagnostik med mikroarray, men omfattningen av problemet kan vara större eftersom sannolikheten för oklara fynd ökar i jämförelse med kromosomanalys och QF-PCR. Det är därför viktigt att det finns klara riktlinjer för vilken typ av avvikelser som ska inkluderas i provsvaret.

Screening och mikroarray

Mikroarray kan komma att användas i diagnostiskt syfte, för att verifiera om en misstanke för att ett visst tillstånd stämmer. Men metoden kan även komma att erbjudas till kvinnor där ingen misstanke om kromosomavvikelser hos fostret finns. I det senare fallet rör det sig om screening. I vilken utsträckning mikroarray kommer användas som screening beror på till vilken grupp av gravida kvinnor metoden kommer erbjudas. Om hälso- och sjukvården vänder sig till kvinnor med avvikande ultraljudsfynd enbart eller mer brett som förstahandsmetod vid all fosterdiagnostik, oavsett misstanke. I det sistnämnda fallet blir det en mer renodlad screening, med de problem ur autonomisynpunkt som medföljer [72].

Ett utmärkande syfte med screening är att fånga upp ökad risk för barnets hälsa utan att det på förhand finns misstanke om att hälsoproblem föreligger [59,60]. Även om mycket av den fosterdiagnostik som utförs idag, exempelvis KUB, har karaktär av screening, kan användningen av mikroarray komma att förstärka fosterdiagnostikens karaktär av screening i jämförelse med karyotypering [53].

Screening är mer svärförenligt med autonomimålet än diagnostik [59,60,72]. Ett skäl till detta är att screening försvårar ett genuint informerat samtycke. Vid screening med mikroarray beror detta på svårigheten för den gravida kvinnan och hennes partner att i ett tidigt skede ta ställning till om de vill ta del av de många olika typer av fynd som kan göras.

Samhälleliga konsekvenser

Ofta sägs fosterdiagnostikens utveckling gå mot att alltmer triviala tillstånd betraktas som grund för medicinska åtgärder (inklusive abort) så kallad indikationsglidning. Indikationsglidning har noterats vid annan fosterdiagnostik. Ett exempel är så kallad preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) vid provrörsbefruktnings, där sent debuterande tillstånd som ärftlig bröstcancer och Huntington sjukdom som tidigare inte sågs som tillräckliga indikationer för PGD, idag är det [60]. Det bör dock påpekas att indikationsglidning inte alltid är negativt.

Eftersom fler tillstånd kan identifieras med mikroarray än med karyotypering så kan indikationsglidningen förstärkas med mikroarray. Vid fosterdiagnostik med mikroarray är det möjligt att flera fynd som tagna var för sig inte skulle föranlett abort, ändå tillsammans ses som tillräckligt allvarligt för att avbryta graviditeten [72].

Eftersom utvecklingen tycks gå mot en ökad press att använda de fosterdiagnostiska möjligheter som står till buds, kan det vara svårt att tacka nej till erbjudandet att ta reda på så mycket som möjligt om sitt kommande barns framtida hälsa [49,59,60]. Även om det är svårt att hitta säkra belägg för en sådan utveckling, så finns det tecken på en värderingsförskjutning mot att större ansvar för individens hälsa läggs på individen själv [49,59,60]. Detta kan spåda på en allmän uppfattning att det är oansvarigt att sätta ett barn till världen utan att på förhand ha försäkrat sig om att barnet har så goda möjligheter som möjligt.

7 Diskussion

Fosterdiagnostik med mikroarray har i denna genomgång visat att analysen har en lika hög tillförlitlighet som karyotypering eller QF-PCR/FISH-analys för de kromosomavvikelser som kan upptäckas med respektive metod. Detta innebär att om mikroarray skulle ersätta karyotypering skulle enbart balanse-
rade avvikelser, avvikelser lokaliserade till heterokromatinet, samt triploidier (om inte en SNParray används) missas. Det innebär vidare att om mikroarray skulle ersätta QF-PCR/ FISH-analys riskerar sjukvården inte att missa några kromosomavvikelser (förutom triploidi om en oligoarray används).

De flesta laboratorier i Sverige rapporterar inte så kallade normalvarianter utan endast kromosomavvikelser som visats ha en koppling till en sjukdom/syndrom och som tidigare påvisats hos patienter med liknande symtom och fenotyp (patologiska eller troligen patologiska). Hos foster där ultraljudsavvikelser påvisats kan fosterdiagnostik med mikroarray ge en förklaring till fostrets fenotyp i 7 procent fler fall jämfört med karyotypering. Om analysen utförs på andra indikationer, till exempel hög ålder hos kvinnan, är siffran lägre. Då kan en patologisk avvikelse påvisas i 1 procent fler fall jämfört med om endast karyotypering utförs.

I denna utvärdering finner vi att fosterdiagnostik med mikroarray inte visar på en stor diagnostisk vinst jämfört karyotypering vid en hög sannolikhetssiffra vid KUB. Det finns dock variationer i de inkluderade studierna för vad som räknas som hög sannolikhet, och en del studier anger inte vilka gränsvärden som använts. Av dessa orsaker har vi också valt att dra av för överförbarhet i GRADE-analysen för denna patientgrupp (Tabell 4.1). Det finns inga studier av samband mellan olika sannolikhetssiffror och kromosomavvikelser med klinisk relevans funna med mikroarray. Det finns däremot en studie som visar att KUB kan

påvisa andra fenotypiskt betydelsefulla kromosomavvikelse än trisomier [73]. Studien visar att med en sannolikhet större än 1/300 vid KUB kommer 1,06 procent av kromosomavvikelse missas om endast trisomi 13, 18, 21 och könskromosomavvikelse undersöks. Om icke-invasiv fosterdiagnostik för just trisomi 13, 18, 21 och könskromosomavvikelse börjar erbjudas av sjukvården är det därför viktigt att tydligt informera kvinnor med hög sannolikhet för trisomi vid KUB vad som inte kan upptäckas med den analysen samt vilken ytterligare information som analys med karyotypering eller mikroarray kan ge.

Det är mycket viktigt att vården följer Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik [74]. Kvinnor som vill genomgå fosterdiagnostik behöver erbjudas möjlighet att få information och ges möjlighet att ställa frågor och att diskutera vilken typ av undersökning som är mest relevant. Detta gäller för all fosterdiagnostik men blir än mer betydelsefullt vid användning av mikroarray, eftersom informationen är mer komplex jämfört med andra fosterdiagnostiska metoder. Kvinnorna och eventuella partners bör därför före mikroarray få information om testet och vad det kan upptäcka. Hon/de bör informeras om att förutom varianter som klart kan förklara de eventuella missbildningar som påvisats hos fostret kan även oklara varianter påvisas. En del av de avvikelser som identifieras kan också vara nedärvda från någon av föräldrarna, det vill säga att föräldern är bärare av en sjukdom som de själva inte har några symptom av. Till exempel kan en kvinna ha avvikelser på en av X-kromosomerna utan att uppvisa någon fenotyp. Om denna variant ärvs av en pojke kommer dock barnet sannolikt att uppvisa symptom. Det förekommer också ett antal neurologiska syndrom med hög nedärvning men med nedsatt penetrans. Detta innebär att någon av föräldrarna är bärare av en sjukdom som de själva inte har några symptom av. Vidare bör gravida kvinnor och deras partner få tydlig information och stöd från personal som är utbildad inom genetisk vägledning, när resultaten från mikroarray förmedlas.

I den här rapporten har vi inte utvärderat värdet av fosterdiagnostik med mikroarray vid intrauterin fosterdöd. Vi noterar dock att flera studier tyder på att fler kromosomavvikelse kan påvisas med mikroarray än med karyotypering även i denna grupp [75–78]. Dessutom är det en fördel i dessa fall att det inte krävs någon odling av celler från fostret för att göra en mikroarray, vilket medför att det är lättare att få ett resultat. Majoriteten av de foster som dör i första trimestern har trisomier. Däremot har studier visat att foster som dör i tredje trimestern ofta har andra kromosomavvikelse, varför mikroarray skulle kunna vara ett förstahandsval för diagnostik [76].

Projektgruppen har i denna utvärdering inte inkluderat någon hälsoekonomisk analys. I dagsläget är kostnaden för att utföra mikroarray högre än för karyotypering, men denna skillnad kan med tiden komma att minska. Sammantaget visar denna rapport att det är möjligt att upptäcka betydligt fler kromosomavvikelse med mikroarray än med karyotypering. Den största diagnostiska vinsten är i fall då ultraljudsundersökningen har påvisat hjärtfel eller avvikelser i flera organ. Men även vid övriga indikationer, såsom en hög sannolikhet för kromosomavvikelse vid KUB, så påvisas fler patologiska kromosomavvikelse med mikroarray jämfört med karyotypering.

8 Överväganden för forskning, policy och praktik

Identifierade kunskapsluckor

Trots att genomet har studerats i många år och att mikroarray har använts diagnostiskt under en lång tid för postnatal diagnostik finns fortfarande stora kunskapsluckor om funktionen av många gener samt hur de regleras. Detta gör att vi idag fortfarande har ett stort antal oklara fynd, där vi inte vet om eller hur en mutation, deletion eller duplikation påverkar kroppen och dess funktion eller hur avvikelsen påverkar andra gener i samma nätverk eller signalväg. För att vi ska kunna klassificera påvisade kromosomavvikelser som godartade (benigna) eller sjukdomsorsakande (patologiska) är det därför väldigt viktigt att avvikelserna rapporteras in till publika databaser som till exempel Decipher, ISCA, ClinVar eller publiceras i vetenskapliga tidskrifter tillsammans med en noggrann klinisk beskrivning av individens fenotyp. Genom att dela med sig av sådana data kan antalet oklara varianter minska. Det är också viktigt att även fortsättningsvis dokumentera de avvikelser som påvisas vid ultraljudsundersökning för att på så vis kunna koppla en påvisad kromosomavvikelse till en specifik missbildning hos fostret.

Projektgruppen identifierade ett antal studier där det tydligt presenteras i vilket organ en ultraljudsavvikelse är lokaliserad och vilka kromosomavvikelser som senare identifierades med mikroarray. För många av organsystemen var det dock för få inkluderade fall för att kunna väga samman resultaten. Fler större studier av denna typ behövs.

Det finns även en begränsad kunskap kring hur information om kromosomavvikelse kopplade till syndrom med reducerad penetrans ska förmedlas. Reducerad penetrans innebär att det finns individer i befolkningen som är bärare av deletioner och duplikationer som ligger bakom just dessa syndrom utan att de har en sådan fenotyp. Det inkluderar både individer som känner till att de bär på denna kromosomavvikelse och individer som inte har den informationen. Av den anledningen är det idag väldigt svårt att informera blivande föräldrar om det blivande barnet kommer att drabbas av symtom kopplade till kromosomavvikelsen eller inte. En fortsatt forskning om dessa syndrom samt om upplevelsen hos de blivande föräldrarna är därför nödvändig.

Projektgruppen har identifierat ett stort antal studier som undersöker hur många kromosomavvikelse utöver de som identifieras med andra tekniker som kan identifieras med mikroarray i olika populationer. Däremot identifierades endast en studie av medelhög kvalitet som undersöker hur de blivande föräldrarna upplever värdet av denna analysmetod [48]. Eftersom detta ämne rymmer flera etiska frågeställningar är det av stor vikt att det görs ytterligare studier av hög kvalitet för att undersöka upplevelsen bland annat kring informerat samtycke, om de blivande föräldrarna förstår vad som kan upptäckas med mikroarray, vilka typer av kromosomavvikelse som vården bör informera om, vilken genetisk vägledning som behövs och om resultatet från analysen är till hjälp för de blivande föräldrarna.

Pågående studier

Projektgruppen har sökt efter pågående studier i Clinicaltrials.gov och identifierat en pågående studie som anknyter till projektets frågeställningar [79]. Syftet med denna studie är att identifiera hur många kromosomavvikelse som kan identifieras med mikroarray samt att följa upp de barn som har avvikelser av oklar betydelse.

9 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

MARIA SOLLER
docent, överläkare, Labmedicin,
Medicinsk service, Region Skåne

NIKLAS JUTH
docent, universitetslektor,
Karolinska Institutet, Stockholm

ANN-CHARLOTTE THURESSON
docent, sjukhusgenetiker,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

SBU

CHRISTEL HELLBERG
projektledare

IRENE EDEBERT
biträdande projektledare

MIRIAM ENTESARIAN MATSSON
biträdande projektledare

AGNETA BROLUND
informationsspecialist

REBECCA SILVERSTEIN
biträdande projektledare

ANNA ATTERGREN GRANATH
projektadministratör

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

JON JONASSON

docent, överläkare, Klinisk genetik, Diagnostikcentrum, Region Östergötland

GÖRAN LINGMAN

professor, avdelningen för Obstetrik och Gynekologi, institutionen för Kliniska Vetenskaper, Medicinska fakulteten, Lunds universitet

ERIK IWARSSON

docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

NINA REHNQVIST

ordförande, professor, Karolinska Institutet

BJÖRN KLINGE

professor, Odontologiska fakulteten, Malmö högskola, och Karolinska Institutet

SUSANNA AXELSSON

tf generaldirektör, SBU

KERSTIN NILSSON

universitetslektor, ordförande, Svenska Läkaresällskapet

ÅSA HIMMELSKÖLD

sektionschef, Sveriges Kommuner och Landsting

SVEN OHLMAN

med dr, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

HEIDI STENSMYREN
ordförande, Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör,
Västerbottens läns landsting

HÅKAN SÖRMAN
verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

MATS ULFENDAHL
professor, huvudsekreterare
för ämnesrådet för medicin,
Vetenskapsrådet

SBU:s vetenskapliga råd – Brage

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

LARS HANSSON
ordförande, professor,
vårdvetenskap, Lunds universitet

CHRISTEL BAHTSEVANI
leg sjuksköterska, med dr,
vårdvetenskap, Malmö Högskola

PER CARLSSON
professor, hälsoekonomi,
Linköpings universitet

BJÖRN-ERIK ERLANDSSON
professor, medicinteknik, KTH,
Stockholm

ARNE GERDNER
professor, socialt arbete,
Hälsöhögskolan i Jönköping

LENNART ISELIUS
docent, Hälso- och sjukvårdsdirektör,
Landstinget Västmanland

MUSSIE MSGHINA
docent, överläkare, psykiatri,
Karolinska Universitetssjukhuset

LARS SANDMAN
professor, vårdetik, Högskolan i Borås

BRITT-MARIE STÅLNACKE
professor/överläkare, rehabiliterings-
medicin, Umeå Universitet

SVANTE TWETMAN
professor, tandvård, Halmstad samt
Köpenhamns Universitet

Brukarsamverkan

För att få ett brukarperspektiv och identifiera viktiga frågeställningar till projektplanen samverkade SBU med organisationen För barn, unga och vuxna med utvecklingsstörning (FUB). FUB gavs möjlighet att rekommendera en av de tre externa granskare av manus och de har även fått lämna synpunkter på rapporten i sin helhet.

10 Ordlista

Amniocentesis (eng)	Fostervattenprov
Amniotic fluid (AF) (eng)	Fostervatten
Aneuploidi (eng aneuploidy)	En avvikelse av antalet kromosomer från det normala hos en individ, vilket i regel orsakar sjukdom. Människan har 46 stycken kromosomer, varje avvikelse från detta innebär aneuploidi, till exempel att det istället finns 47 kromosomer
Arvsanlag	Gen/gener
Benigna fynd	En avvikelse/variation i arvsmassan som inte är sjukdomsorsakande och som är vanligt förekommande i den normala populationen
CNV (eng Copy number variation)	Kopietalsvariation i genomet
CVS (eng Chorionic villus sampling)	Moderkaksprov
DNA (eng Deoxyribonucleic acid)	Deoxiribonukleinsyra är det kemiska ämne som arvsmassan består av
Duplikation	Extra kopia av en del av en kromosom
Expressivitet	Om ett sjukdomsanlag har varierande expressivitet innebär det att svårighetsgraden skiljer mellan olika individer
Falskt negativ	Falskt negativ betyder att testet utföll negativt, trots att referenstestet visar att individen bär på sjukdomen/egenskapen
Falskt positiv	Falskt positiv betyder att testet utföll positivt trots att referenstestet visar att individen inte bär på sjukdomen/egenskapen
Fenotyp	Egenskaper uppkomna genom samverkan mellan arvsanlag och miljö

FISH (eng Fluorescent in situ hybridization)	En molekylärbiolegisk teknik som nyttjar fluorescenta prober, som binder till specifika platser på kromosomerna
Genom	En individs totala arvmassa
Heterokromatin	Delar av arvmassan som består av repetitivt DNA och inte innehåller proteinkodande gener
Intrauterin fosterdöd	När fostret dör i livmodern
Intron	Delar av en gen som inte kodar för ett protein
Inversion	En kromosomavvikelse som innebär att DNA-sekvensen för en del av en kromosom är lokaliserad i omvänd riktning på kromosomen jämfört med normalt
Karyotyp	Organiserad profil av en individs kromosomer
Karyotypering	Cellernas fullständiga kromosomuppsättning fastställs
Kopietalsförändringar	När det saknas eller finns för mycket material någonstans i arvmassan
Kromosom	Mikroskopiskt synliga strukturer i cellkärnan där arvmassan finns lagrad i form av DNA
KUB	Kombinerat ultraljud och biokemiskt test
Loss of heterozygosity (LOH)	När de maternella alternativt de paternella arvsanlagen helt saknas för en hel eller delar av en kromosom
Mikrodeletionssyndrom	Syndrom som är kopplat till avsaknad av en mindre del av kromosomen
Mikroduplikationssyndrom	Syndrom som är kopplat till fler än två kopior av en mindre del av kromosomen
Monogena sjukdomar	Sjukdomar som beror på avvikelser i en enda gen
MLPA (eng Multiplex Ligation dependent Probe Amplification)	En ligeringsbaserad metod för FISH
Monosomi	En form av kromosomavvikelse som innebär att en individ har en kopia av en kromosom istället för som normalt två
Mosaicism	Kromosomsekvensen är olika i olika cellpopulationer från en och samma individ
NIPT (eng Non-invasive prenatal test)	Icke-invasiv fosterdiagnostik som görs på ett blodprov från modern
Oklara fynd (eng Variant of uncertain significance, VOUS)	Avvikelsen innefattar en gen eller gener där väldigt lite är rapporterat i databaser och litteratur om genens funktion, men där den t ex kan associeras till hjärnans eller andra organs utveckling
Oväntade fynd (eng secondary findings)	Ett fynd som inte relaterar till den avvikelse som undersökningen primärt avser, men som är sjukdomsorsakande. Kan till exempel vara att en avvikelse påvisas i BRCA1-genen som är en vanlig orsak till ärftlig bröstcancer
Patologiska fynd	Avvikelsen ligger inom samma region i arvmassan som ett känt syndrom, eller innehåller kända sjukdomsgener som kan kopplas till en specifik fenotyp
Penetrans	När det är skillnad i penetrans uppvisar vissa individer med en specifik genetisk avvikelse en särskild fenotyp, medan andra inte gör det
Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)	Metod för genetisk testning som innebär att efter en provrörsbefruktning odlas embryon och testas för en specifik diagnos, varefter bara embryon utan den specifika genetiska avvikelsen förs in i kvinnans livmoder

Punktmutation	Förändring av en enda bas i DNA-sekvensen
QF-PCR (eng Quantitative fluorescence PCR)	Kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion
Riktad genetisk undersökning	Undersökning avseende en specifik genetisk avvikelse (känd mutation/kromosomförändring)
Screening	En undersökning av en stor grupp individer som syftar till att fånga upp risk för hälsoproblem utan att det på förhand finns misstanke om eller symtom på sjukdom
Sekvensering	Metod för att bestämma ordningen av baserna i arvsmassans DNA
Sensitivitet	Andelen sjuka/positiva som metoden identifierar korrekt
SFOG	Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi
Specificitet	Andelen friska/negativa som metoden identifierar korrekt
Translokation	En kromosomavvikelse som innebär att en bit av en kromosom bytt plats med en annan
Trimester	En tidsperiod om cirka tre månader. En graviditet består av första, andra och tredje trimester
Triploidi	Kromosomuppsättning där varje kromosom finns i 3 kopior, dvs 69 kromosomer totalt, istället för som normalt 46
Trisomi	En form av kromosomavvikelse där en individ har tre kopior av en kromosom istället för som normalt två
Ultraljudsavvikelse	Fynd vid en ultraljudsundersökning. Kan vara en strukturell missbildning i ett eller flera organ, en avvikande tillväxt hos fostret eller något avvikande i fostervattenvolym eller moderkaka
Uniparental disomi (UPD)	Ett specifikt kromosompar har ärvt endast från den ena föräldern. Vanligen kommer en från modern och den andra från fadern
Upplösning	Storleken på de DNA-fragment metoden kan upptäcka
X-kromosombunden sjukdom	När den gen som är kopplad till sjukdomen är lokaliserad på X-kromosomen. Sjukdomen drabbar vanligtvis endast pojkar

11 Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser

Table 11.1 Included studies investigating diagnostic accuracy and additional information from the use of chromosomal microarray analysis (CMA).

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Reference karyotype						
Brady 2013 [24] Belgium	Study design Prospective cohort Blinding unclear Time of study July 2009 to December 2012	Population n=75 Number of samples with successful CMA results n=75 Samples AF n=75 Cultured and uncultured Inclusion criteria Severe cardiac abnormality detected by USS Exclusion criteria None Maternal age Not specified Gestational age at sampling Not specified Drop-outs n=0	Platform CytoSure Syndrome Plus 105K or 180K array (Oxford Gene Technology) Resolution Not specified	Reference Karyotype Verification By dye swap on same microarray, FISH or karyotype	Pathogenic aberration detected by both Not applicable Detected by CMA only n=7 (2 identified by karyotype, 1 of the samples not tested with karyotype >10 Mb) Detected by reference test only Not applicable Detected by neither Not reported VOUS n=3 Secondary findings Not specified	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Donnelly 2014 [27] USA	<p>Study design Planned secondary analysis of prospective cohort (Wapner)</p> <p>Blinded</p> <p>Time of study October 2008 to July 2011</p>	<p>Population Ultrasound abnormality n=752 with normal karyotype</p> <p>Samples AF and CVS, tissue or cultured or uncultured cells, numbers not specified</p> <p>Gestational age at sampling 10 weeks to 38 weeks (median 18)</p> <p>Inclusion criteria Anomaly detected by USS Singleton gestation</p> <p>Exclusion criteria Mosaicism detected by karyotype (58) minor soft markers, nuchal translucency less than 3.5 mm echogenic cardiac foci</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Drop-outs Secondary analysis, no drop-out</p>	<p>Platform Human Genome CGH Microarray, 4x44K (Agilent)</p> <p>Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix)</p> <p>Resolution 50 kb clinical relevant regions 1 Mb whole-genome coverage</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification test De novo findings, FISH, MLPA, additional CMA platform or QF-PCR</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=43</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS Secondary analysis, not reported in this article</p> <p>Secondary findings Secondary analysis, not reported in this article</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner Author on clinical advisory board and/or speaker for: Illumina, Natera, Alere, Ariosia, Sequenom</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Fiorentino 2013 [29] Italy	<p>Study design Prospective cohort Blinded</p> <p>Time of study October 2010 to March 2012</p>	<p>Population n=3 000 Number of samples with successful CMA results n=3 000</p> <p>Samples AF n=2 650 CVS n=380 AF cultured n=42 (of which 10 were from other labs)</p> <p>Inclusion criteria AMA (<35) n=1 118 Positive maternal serum screen n=29 Parental anxiety n=1 675 Anomaly detected by USS n=95 Abnormal fetal karyotype n=25 Family history n=25 Culture failure n=33</p> <p>Exclusion criteria Not specified</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform CytoChip Focus Constitutional (BlueGnome)</p> <p>Resolution 1 000 kb whole- genome coverage 100 kb clinical relevant regions</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification test Not reported</p>	<p>Diagnoses Trisomies (13, 18 and 21) n=47 SCA n=7</p> <p>Pathogenic aberration detected by both n=71 Trisomies n=47 Other n=18 More specified information with array n=6</p> <p>Detected by CMA only n=24</p> <p>Detected by reference test only n=0</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=1</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner One co-author employed by BlueGnome</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Hillman 2013 [21] United Kingdom	Study design Prospective cohort Blinded Time of study November 2009 to April 2012	Population n=328 Number of samples with successful CMA results n=243 Samples AF cultured n=8, uncultured n=146 CVS cultured n=3, uncultured n=50 FCB cultured n=29 Fetal tissue n=7 Inclusion criteria Normal QF-PCR Anomaly detected by USS (incl NT >3.5 mm) Exclusion criteria Abnormal QF-PCR results (trisomy 13, 18, 21, monosomy X) n=66 Single soft markers n=1 Maternal age Not specified Gestational age at sampling Not specified Drop-outs Technical failure on array n=5 Sampling failure n=13	Platform CytoChip Focus Constitutional, (BlueGnome) Resolution 2 000 kb whole genome/200 Kb targeted	Reference test Karyotype Verification FISH and other microarray	Diagnoses SCA n=2 Pathogenic aberrations detected by both n=12 Trisomies n=1 Detected by CMA only n=9 Detected by reference test only n=5 (1 false positive, 3 balanced rearrangements) Detected by neither Not reported VOUS n=1 Secondary findings Not specified	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Kan 2014 [30] China	<p>Study design First tier test only Prospective cohort Unclear if blinded</p> <p>Time of study January 2011 to November 2012</p>	<p>Population n=220 Number of samples with successful CMA results n=220</p> <p>Samples AF and CVS, tissue or cultured or uncultured cells, numbers not specified</p> <p>Inclusion criteria Anomaly detected by USS n=77 Parental anxiety n=27 Positive maternal serum screen n=116</p> <p>Exclusion criteria Non specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform NimbleGen CGX-135K array (Perkin Elmer)</p> <p>Resolution 140 kb whole-genome coverage 40 kb clinical relevant regions</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification FISH when possible</p>	<p>Diagnoses Trisomies (13, 18 and 21) n=17 SCA n=4</p> <p>Pathogenic aberration detected by both n=37 Trisomies n=17 Other n=11 More specified information with array n=9</p> <p>Detected by CMA only n=7</p> <p>Detected by reference test only n=1 (triploidy)</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=3</p> <p>Secondary findings n=0</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Liao 2014 [32] China	<p>Study design Retrospective cohort</p> <p>Unclear if blinded</p> <p>Time of study December 2010 to September 2013</p>	<p>Population n=176 (dataset also part of article Liao 2014 [31]) Number of samples with successful CMA results n=99</p> <p>Samples AF n=9 CVS n=1 FCB n=89</p> <p>Inclusion criteria Fetus with congenital heart defects detected by USS and normal karyotype</p> <p>Exclusion criteria Fetuses with abnormal or failed karyotype (n=50). Isolated persistent left superior vena cava or valve insufficiency, coronary anomaly or cardiac tumor (n=27)</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling 13 weeks to 36 weeks</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform CytoScan HD (Affymetrix)</p> <p>Resolution Reporting threshold: 100 kb</p>	<p>Reference Karyotype</p> <p>Verification RT-PCR</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=19</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=3</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Liao 2014 [31] China	<p>Study design Retrospective cohort</p> <p>Not blinded</p> <p>Time of study August 2008 to April 2013</p>	<p>Population n=446 (part of this dataset also presented in article Liao 2014 [32]) Number of samples with successful CMA results n=446</p> <p>Samples AF n=166 CVS n=80 FCB n=200</p> <p>Inclusion criteria Normal karyotype Anomaly detected by USS</p> <p>Exclusion criteria Abnormal karyotype</p> <p>Maternal age 22–38 years</p> <p>Gestational age at sampling 11–36 weeks</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix) n=42 Cytogenetics Whole- Genome 2.7M Array (Affymetrix) n=76 CytoScan HD Array (Affymetrix) n=189 CytoScan 750K Array (Affymetrix) n=143</p> <p>Resolution Reporting threshold 200 kb</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification test Not specified</p>	<p>Diagnoses SCA n=1 (Mosaic Turner)</p> <p>Pathogenic aberrations detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=51</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=9</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Oneda 2014 [34] Switzerland	<p>Study design Prospective cohort Not blinded</p> <p>Time of study August 2010 to April 2013</p>	<p>Population n=464 Number of samples with successful CMA results n=463</p> <p>Samples AF cultured n=75, uncultured n=13 CVS cultured n=18, uncultured n=354 FCB cultured n=1 Fetal tissue cultured n=2</p> <p>Inclusion criteria Normal karyotype Anomaly detected by USS n=91 NT (>3 mm) n=53 AMA (>35) n=187 Positive maternal serum screen n=86 Family history n=36 Parental anxiety n=10</p> <p>Exclusion criteria Abnormal karyotype</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs Technical failure n=1</p>	<p>Platform Cytogenetics Whole-Genome 2.7M Array (Affymetrix) n=57</p> <p>CytoScan HD Array (Affymetrix) n=406</p> <p>Resolution 20–100 kb</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification Verification in parental samples and verification of native prenatal samples on long term cultivated samples</p>	<p>Pathogenic aberrations detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=20 (2 false positive, mosaic abbreviation confined to placenta)</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not specified</p> <p>VOUS n=2</p> <p>Secondary findings n=0</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Shaffer 2012 [37] USA	<p>Study design Retrospective cohort</p> <p>Blinding unclear</p> <p>Time of study July 2004 to December 2011</p>	<p>Population n=2 858 Number of samples with successful CMA results n=2 858</p> <p>Samples AF, CVS, fetal tissue. Cultured or uncultured cells, numbers not specified</p> <p>Inclusion criteria Anomaly detected by USS including soft markers</p> <p>Exclusion criteria Known abnormal karyotype, family history of chromosome rearrangement, fetal demises</p> <p>Maternal age Mean 32 years</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform Signature prenatal chip, targeted array (Signature Genomics) n=191</p> <p>Signaturechip whole genome n=506</p> <p>105K whole genome microarray, Signaturechip (Agilent) n=2 161</p>	<p>Reference Karyotype</p> <p>Verification FISH</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=128 in the 2 052 samples were karyotyping was performed and found normal</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=137</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner Funded by signature genomics. Authors are current and former employees in signature genomics, PerkinElmer Inc and owns stocks in PerkinElmer</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Schmid 2013 [35] Austria	<p>Study design Prospective cohort Not blinded</p> <p>Time of study January 2010 to September 2011</p>	<p>Population n=75 Number of samples with successful CMA results n=75</p> <p>Samples AF cultured n=36, uncultured n=5 CVS uncultured n=34</p> <p>Inclusion criteria Normal karyotype Singleton pregnancies Anomaly detected by USS n=52 Positive maternal serum screen n=21 Other=2</p> <p>Exclusion criteria Simple trisomies or monosomies on karyotype</p> <p>Maternal age Median 31 years (16–46)</p> <p>Gestational age at sampling Median 21 weeks (11–33)</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform Genome Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix)</p> <p>Resolution 100 kb n=59</p> <p>Resolution 200–1 000 kb n=16</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification QF-PCR or FISH</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both n=6</p> <p>Detected by CMA only n=5</p> <p>Detected by reference test only n=2 (2 false positive due to mosaicism)</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=1</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Sun 2015 [38] China	<p>Study design Prospective cohort Not blinded</p> <p>Time of study December 2011 to June 2014</p>	<p>Population n=46 Number of samples with successful CMA results n=46</p> <p>Samples Cord blood n=46</p> <p>Inclusion criteria CNS abnormality detected by USS</p> <p>Exclusion criteria Abnormal karyotype</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform SurePrint G3 Human CGH microarray 8x60K (Agilent)</p> <p>CytoScan 750K array (Affymetrix)</p> <p>Resolution Not specified</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification Not specified</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=5</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=3</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Tang 2015 [39] China	<p>Study design Prospective cohort</p> <p>Not blinded</p> <p>Time of study January 2011 to February 2014</p>	<p>Population n=39 Number of samples with successful CMA results n=39</p> <p>Samples AF n=6 Cord blood n=33</p> <p>Inclusion criteria Cardiac abnormality detected by USS</p> <p>Exclusion criteria Abnormal karyotype</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform HumanCytoSNP-12 array v1.0 (Illumina)</p> <p>Resolution Not specified</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification RT-PCR</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=7</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=2</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Vestergaard 2013 [41] Denmark	Study design Cross sectional study Blinding unclear Time of study March 2009 to April 2012	Population n=89 Number of samples with successful CMA results n=89 Samples AF n=46 CVS n=17 Products of conception n=26 Both cultured and uncultured Inclusion criteria Anomaly detected by USS including NT > 5mm Exclusion criteria None Maternal age Median 30 years (21 to 39) Gestational age at sampling 11.5 to 35 weeks (mean 19) Drop-outs n=0	Platform SurePrint G3 Human CGH microarray 180K (Agilent) Resolution 80 kb	Reference Karyotype Verification Not specified	Pathogenic aberration detected by both n=1 (only 50/89 was tested with karyotype) Detected by CMA only n=10 (2 of the samples not tested with karyotype >10 Mb) Detected by reference test only Not applicable Detected by neither Not reported VOUS n=2 Secondary findings n=1	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Wapner 2012 [40] USA	<p>Study design Prospective</p> <p>Blinded</p> <p>Time of study October 2008 to July 2011</p>	<p>Population n=5 513 Number of samples with successful CMA results n=4 282</p> <p>Samples AF n=2 131 CVS n=2 275 All uncultured</p> <p>Inclusion criteria Singleton pregnancy Anomaly detected by USS (25%) AMA (47%) Positive maternal serum screen (19%) Other (10%)</p> <p>Exclusion criteria Mosaicism detected by karyotype (n=58) Twin pregnancy</p> <p>Maternal age Mean 36 years</p> <p>Gestational age at sampling Mean for AF samples 18 weeks and for CVS samples 12 weeks</p> <p>Drop-outs Consent not given n=1 130 Technical failure n=51 Sampling not successful n=51</p>	<p>Platform 71% Human Genome CGH Microarray, 4x44K (Agilent)</p> <p>29% Genome Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix)</p> <p>Resolution 50 kb clinical relevant regions 1 000 kb whole- genome coverage</p>	<p>Reference test Karyotype</p> <p>Verification De novo findings verified using FISH, MLPA, different array platform or qPCR</p>	<p>Diagnoses Trisomies (13, 18 and 21) n=317 SCA n=57</p> <p>Pathogenic aberration detected by both n=398 Trisomies n=321</p> <p>Detected by CMA only n=35 (pathogenic) n=61 (likely pathogenic)</p> <p>Detected by reference test only n=58 (17 triploidy, 40 balanced rearrangements)</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS Number not specified</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>High</p> <p>Commercial partner Agilent and Affymetrix donated reagents and arrays</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Yan 2014 [42] China	<p>Study design Prospective cohort</p> <p>Blinding unclear</p> <p>Time of study January 2011 to December 2012</p>	<p>Population n=76 Number of samples with successful CMA results n=76</p> <p>Samples AF n=43 Cord blood n=33</p> <p>Inclusion criteria Singleton pregnancy Cardiac abnormality detected by USS</p> <p>Exclusion criteria Abnormal karyotype, FISH for 22q11.2 deletion syndrome</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling 18 to 27 weeks</p> <p>Drop-outs n=0</p>	<p>Platform SurePrint G3 Human CGH microarray 8x60K (Agilent)</p> <p>Resolution >300 kb</p>	<p>Reference Karyotype</p> <p>Verification Not specified</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=5</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=4</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
FISH and QF-PCR						
Brady 2014 [25] Belgium	<p>Study design Prospective cohort</p> <p>Not blinded</p> <p>Time of study Not specified</p>	<p>Population n=403 Number of samples with successful CMA results n=383</p> <p>Samples AF n=262 CVS n=85 Cord blood n=56</p> <p>Inclusion criteria Anomaly detected by USS</p> <p>Exclusion criteria Trisomy 13, 18, 21, sex chromosome aberration or triploidy detected by QF-PCR</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Drop-outs Technical failure n=20</p>	<p>Platform CytoSure Syndrome Plus 105K or 180K array (Oxford Gene Technology)</p> <p>Resolution Not specified</p>	<p>Reference test FISH QF-PCR</p> <p>Verification MLPA, karyotyping, FISH or QF-PCR</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=37 (10 would not have been detected by karyotype)</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=6</p> <p>Secondary findings n=1</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Charan 2014 [26] Australia	Study design Prospective cohort Blinding unclear Time of study February 2009 to November 2011	Population n=118 Number of samples with successful CMA results n=107 Samples AF n=90 CVS n=10 Cord blood n=7 All uncultured Inclusion criteria Normal FISH Anomaly detected by USS Exclusion criteria Aberration detected by FISH n=11 Maternal age Age not specified Gestational age at sampling Mean 21 weeks (12–38 weeks) Drop-outs n=0	Platform Cytogenetics Whole- Genome 2.7M Array (Affymetrix) n=107 Resolution Approximately 200 kb average whole- genome coverage	Reference test FISH Verification Not specified	Pathogenic aberration detected by both n=0 Detected by CMA only n=11 (2 detectable by karyotype, not stated which) Detected by reference test only Not applicable Detected by neither Not reported VOUS n=7 Secondary findings Not reported	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Faas 2012 [28] The Netherlands	<p>Study design Prospective cohort</p> <p>Blinding unclear</p> <p>Time of study October 2010 to September 2011</p>	<p>Population n=220 Number of samples with successful CMA results n=118</p> <p>Samples AF or CVS, numbers not specified</p> <p>Inclusion criteria Anomaly detected by USS Singleton pregnancy Choice between karyotype or microarray when receiving an normal QF-PCR result</p> <p>Exclusion criteria Abnormal QF-PCR, non structural abnormalities, only soft markers, intrauterine fetal death</p> <p>Maternal age Not specified</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop-outs Abnormal QF-PCR n=35 Chose karyotyping instead of microarray n=67</p>	<p>Platform GeneChip Human Mapping 250K NSP (Affymetrix)</p> <p>Resolution >150 kb for losses and >200 kb for gains</p>	<p>Reference QF-PCR</p> <p>Verification QF-PCR</p>	<p>Pathogenic aberration detected by both Not applicable</p> <p>Detected by CMA only n=6 (2 not detectable by karyotyping)</p> <p>Detected by reference test only Not applicable</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=2</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p>

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Lund 2014 [33] Denmark	Study design Prospective cohort Not blinded Time of study January 2013 to June 2014	Population n=136 Number of samples with successful CMA results n=94 Samples CVS n=132 uncultured Inclusion criteria Pregnancies with NT \geq 3.5 mm as measured by ultrasound Normal QF-PCR Exclusion criteria Abnormal QF-PCR n=38 Additional ultrasound anomalies n=4 Maternal age Median 30 years (18–42) Gestational age at sampling 11–13 weeks Drop-outs n=0	Platform SurePrint G3 Human CGH microarray 180K (Agilent) Resolution 50 kb	Reference test QF-PCR Verification Not specified	Pathogenic aberrations detected by both Not applicable Detected by CMA only n=12 (8 less than 10 Mb) Detected by reference test only Not applicable Detected by neither Not reported VOUS n=3 Secondary findings n=0	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11.1 continued

First author Year Reference Country	Study design	Population	Index Test	Reference test Verification	Results	Study quality Comments
Scott 2013 [36] Australia	<p>Study design Prospective cohort</p> <p>Blinded</p> <p>Time of study July 2011 to September 2012</p>	<p>Population n=1 049 Number of samples with successful CMA results n=1 047</p> <p>Samples AF n=425 CVS n=624 (48 cultured, 1 001 uncultured)</p> <p>Inclusion criteria All patients undergoing invasive prenatal testing, including twin pregnancies Anomaly detected by USS n=25 AMA n=393 Positive maternal serum screen n=199 Family history n=38 Multiple of above indications n=355 Parental anxiety n=29 Non structural US finding n=6 Other n=4</p> <p>Exclusion criteria Non specified</p> <p>Maternal age Median 37 years (20–47)</p> <p>Gestational age at sampling Not specified</p> <p>Drop outs Technical failure n=2</p>	<p>Platform SurePrint G3 CGH ISCA, 8x60K (SUFW prenatal Array) (Agilent)</p> <p>Resolution 70 kb, extra coverage in known target regions</p>	<p>Reference test QF-PCR</p> <p>Verification Parental transmission on FISH or second array on de novo findings</p>	<p>Diagnoses Trisomies (13, 18 and 21) n=87 SCA n=10</p> <p>Pathogenic aberration detected by both n=97 Trisomies n=87 Other n=10</p> <p>Detected by CMA only n=33 (less than 10 Mb n=13)</p> <p>Detected by reference test only n=7 (7 triploidy)</p> <p>Detected by neither Not reported</p> <p>VOUS n=3</p> <p>Secondary findings Not specified</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner None reported</p> <p>Authors were consulted for data interpretation</p>

AF = Amniotic fluid; AMA = Advanced maternal age; CMA = Chromosomal microarray analysis; CNS = Central nervous system; CVS = Chorionic villus sampling; FISH = Fluorescent in situ hybridization; kb = Kilobases; n = Number; MLPA = Multiplex ligation-dependent probe amplification; NT = Nuchal translucency; QF-PCR = Quantitative fluorescence-Polymerase chain reaction; RT-PCR = Real time-polymerase chain reaction; SNP = Single nucleotide polymorphism; Mb = mega baser; SCA = Sex chromosome aneuploidy; USS = Ultrasound screening; VOUS = Variants of uncertain significance

Table 11.2 Studies analyzed with qualitative methods.

Author Year Reference Country	Material method Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments and special aspects
Bernhardt 2013 [49] USA	Interviews on a subset of women participating in a multicenter study on prenatal array-analysis (CMA). The women had gone through with CMA during the last three years, had consented to being contacted during or shortly after counselling, were English speaking, were at least 6 months postpartum or post-pregnancy termination, and had positive or uncertain CMA-results Analysis method: Open-ended questions. Interviews between 45 and 60 minutes. Two coders to reach intercoder reliability. Coded data analysis by grounded theory to interpret themes	23 women interviewed, 13 had amniocentesis and 10 CVS, 7 abnormal ultrasound and 16 other, 12 inherited CNV and 11 de novo-mutation, 16 continued pregnancy and 7 terminated pregnancy	5 themes were identified: <ul style="list-style-type: none"> • an offer too good to pass up • blindsided by results • uncertainty and unquantifiable results • need for support • toxic knowledge 	Increased use of microarray-analysis increases uncertain findings in prenatal diagnosis, leading to the experiences reported by the women of unwelcome and confusing test results. This emphasizes the need for careful pre- and posttest counseling so providers can adequately inform and support the women eligible for testing	Low Unclear description of the selection process of participants as well as of the data analysis process. Saturation in both data collection and data analysis is not mentioned. Researcher's preconception not described
Hillman 2013 [48] United Kingdom	Interviews with women and sometimes partners or significant others who had gone through with prenatal array-analysis (CMA) after they received results from what? Semi-structured interviews. Interviews between 20 and 60 minutes. All transcripts read and re-read by one researcher and a sample by another. Framework analysis was used to identify themes	25 women interviewed, 16 with normal CMA results and 9 with abnormal results, 12 with only the woman present, 12 with partner present and 1 with father present.	5 themes were identified: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosis • genetic testing • family and support • reflections on the treatment received • emotions 	Frequent misunderstandings among the informants were found and they remembered only a small amount of information from counseling sessions. The need for clear communication and non-technical information through various sources (eg folders and internet besides counselling) is emphasized	Moderate Saturation in both data collection and data analysis is not mentioned. Researcher's preconception not described

CMA = Chromosomal microarray analysis; **CNV** = Copy number variations; **CVS** = Chorionic villus sampling

12 Referenser

1. SBU. Fosterdiagnostik med Next-generation sequencing (NGS). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 247. ISBN 938-85413-90-4.
2. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Andra upplagan 2014. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok den 151230.
3. SMER. Rapport: Fosterdiagnostik – Etisk analys för diagnostik med foster-DNA, hämtad från: www.smer.se/wp-content/uploads/2012/05/Rapport-Fosterdiagnostik-Etisk-analys-for-diagnostik-med-foster-DNA.pdf. 2011.
4. Sunden B. Obstetric diagnosis with ultrasound. *Ultrasonics* 1967;5:67-71.
5. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16-26.
6. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:625-38.
7. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20:399-407.
8. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15: 901-9.
9. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13:680-5.
10. Socialstyrelsen. Kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser. Hämtat från: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser> 2015-11-19.
11. Giardino D, Corti C, Ballarati L, Colombo D, Sala E, Villa N, et al.

- De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2009;29:257-65.
12. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991;49:995-1013.
 13. Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Ng BL, Douglas EJ, et al. The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 2005;42:8-16.
 14. Higgins AW, Alkuraya FS, Bosco AF, Brown KK, Bruns GA, Donovan DJ, et al. Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the developmental genome anatomy project. *Am J Hum Genet* 2008;82:712-22.
 15. Socialstyrelsen. Fosterskador och kromosomavvikelser 2012, hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-11-25>. 2013.
 16. SFOG Sffog. Förslag till SFOG riktlinjer för fosterdiagnostik med NIPT, non invasive prenatal test. Preliminär version som presenterades under SFOG-veckan i Varberg 2015 av ULTRA-ARG. Hämtat från <https://www.sfog.se/start/rad-riktlinjer/sfog-riktlinjer/> 2015-11-24.
 17. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013;33:1119-23.
 18. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:139-46.
 19. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:650-8.
 20. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:6-14.
 21. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:610-20.
 22. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:27-35.
 23. Saldarriaga W, Garcia-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:330.e1-10.
 24. Brady PD, DeKoninck P, Fryns JP, Devriendt K, Deprest JA, Vermeesch JR. Identification of dosage-sensitive genes in fetuses referred with severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2013;33:1283-92.
 25. Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhusz G, Dierickx K, Van Den Bogaert K, Menten B, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med* 2014;16:469-76.
 26. Charan P, Woodrow N, Walker SP, Ganesamoorthy D, McGillivray G, Palma-Dias R. High-resolution microarray in the assessment of fetal anomalies detected by ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54:46-52.
 27. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of copy number variants

- with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2014;124:83-90.
28. Faas BH, Feenstra I, Eggink AJ, Kooper AJ, Pfundt R, van Vugt JM, et al. Non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn* 2012;32:362-70.
 29. Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet* 2013;21:725-30.
 30. Kan AS, Lau ET, Tang WF, Chan SS, Ding SC, Chan KY, et al. Whole-genome array CGH evaluation for replacing prenatal karyotyping in Hong Kong. *PLoS One* 2014;9:e87988.
 31. Liao C, Fu F, Li R, Xie GE, Zhang YL, Li J, et al. Implementation of high-resolution SNP arrays in the investigation of fetuses with ultrasound malformations: 5 years of clinical experience. *Clin Genet* 2014;86:264-9.
 32. Liao C, Li R, Fu F, Xie G, Zhang Y, Pan M, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn* 2014;34:858-63.
 33. Lund IC, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:95-100.
 34. Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, Reshetnikova I, Krejci P, Masood R, et al. High-resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn* 2014;34:525-33.
 35. Schmid M, Stary S, Springer S, Bettelheim D, Husslein P, Streubel B. Prenatal microarray analysis as second-tier diagnostic test: single-center prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:267-73.
 36. Scott F, Murphy K, Carey L, Greville W, Mansfield N, Barahona P, et al. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:500-7.
 37. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012;32:986-95.
 38. Sun L, Wu Q, Jiang SW, Yan Y, Wang X, Zhang J, et al. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:426379. Epub 2015 May 12.
 39. Tang S, Lv J, Chen X, Bai L, Li H, Chen C, et al. Prenatal diagnosis of DNA copy number variations by genomic single-nucleotide polymorphism array in fetuses with congenital heart defects. *Fetal Diagn Ther* 2016;39:64-73.
 40. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367:2175-84.
 41. Vestergaard EM, Christensen R, Petersen OB, Vogel I. Prenatal diagnosis: array comparative genomic hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:762-8.
 42. Yan Y, Wu Q, Zhang L, Wang X, Dan S, Deng D, et al. Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:404-12.
 43. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S, Spizzichino L, Bono S, Sessa M, et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn* 2011;31:1270-82.
 44. Coppinger J, Alliman S, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG. Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically

- significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray. *Prenat Diagn* 2009;29:1156-66.
45. SBU Alert. QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster. Version 2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. <http://www.sbu.se>. 2006.
 46. van der Steen SL, Diderich KE, Riedijk SR, Verhagen-Visser J, Govaerts LC, Joosten M, et al. Pregnant couples at increased risk for common aneuploidies choose maximal information from invasive genetic testing. *Clin Genet* 2015;88:25-31.
 47. Walser SA, Kellom KS, Palmer SC, Bernhardt BA. Comparing genetic counselor's and patient's perceptions of needs in prenatal chromosomal microarray testing. *Prenat Diagn* 2015;35:870-8.
 48. Hillman SC, Skelton J, Quinlan-Jones E, Wilson A, Kilby MD. "If it helps..." the use of microarray technology in prenatal testing: patient and partners reflections. *Am J Med Genet A* 2013;161a:1619-27.
 49. Bernhardt BA, Soucier D, Hanson K, Savage MS, Jackson L, Wapner RJ. Women's experiences receiving abnormal prenatal chromosomal microarray testing results. *Genet Med* 2013;15:139-45.
 50. Kohler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D966-74.
 51. HPO. Human Phenotype Ontology. Hämtat från <http://human-phenotype-ontology.github.io/> 2015-11-24; 2015.
 52. Bunnik EM, de Jong A, Nijsingh N, de Wert GM. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. *Bioethics* 2013;27:348-55.
 53. Dondorp WJ, de Wert GM. The 'thousand-dollar genome': an ethical exploration. *Eur J Hum Genet* 2013;21 Suppl 1:S6-26.
 54. Netzer C, Schmitz D, Henn W. To know or not to know the genomic sequence of a fetus. *Nat Rev Genet* 2012;13:676-7.
 55. Novelli A, Cavalli P, Bernardini L. The future of prenatal diagnosis: karyotype, microarray or both? Technical and ethical considerations 2013;10:131-4.
 56. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med* 2012;18:1041-51.
 57. de Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, de Die-Smulders CE, van Lith JM, de Wert GM. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical reflection. *Hum Genet* 2014;133:163-72.
 58. Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, de Wert G. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Hum Mutat* 2012;33:916-22.
 59. Juth N. Genetic Information-Values and Rights. The morality of presymptomatic genetic testing. *Acta philosophica Gothoburgensia/Acta Universitatis Gothoburgensis*; 2005. ISBN 91-7346-534-8.
 60. Munthe C. The Moral Roots of Prenatal Diagnosis: Ethical Aspects of the Early Introduction and Presentation of Prenatal Diagnosis in Sweden, Hämtad från: <http://bit.ly/1CbsFnx> Studies in Research Ethics, Gothenburg. 1996.
 61. Hern WM. Fetal diagnostic indications for second and third trimester outpatient pregnancy termination. *Prenat Diagn* 2014;34:438-44.
 62. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford University Press; 2009.
 63. Mackie FL, Carss KJ, Hillman SC, Hurles ME, Kilby MD, Author A, et al. Exome sequencing in fetuses with

- structural malformations. *J Clin Med* 2014;3:747-62.
64. Riedijk S, Diderich KEM, van der Steen SL, Govaerts LCP, Joosten M, Knäpen MFCM, et al. The psychological challenges of replacing conventional karyotyping with genomic SNP array analysis in prenatal testing. *J Clin Med* 2014;3:713-23.
 65. Westerfield L, Darilek S, Van Den Veyver IB, Author A, Department of M, Human, et al. Counseling challenges with variants of uncertain significance and incidental findings in prenatal genetic screening and diagnosis. *J Clin Med* 2014;3:1018-32.
 66. Hillman SC, Williams D, Carss KJ, McMullan DJ, Hurles ME, Kilby MD. Review: Prenatal genetic diagnosis for fetuses with structural abnormalities, the next step. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:4-9.
 67. Crolla JA, Wapner R, Van Lith JM. Controversies in prenatal diagnosis 3: should everyone undergoing invasive testing have a microarray? *Prenat Diagn* 2014;34:18-22.
 68. Beaudet AL. Ethical issues raised by common copy number variants and single nucleotide polymorphisms of certain and uncertain significance in general medical practice. *Genome Med* 2010;2:42.
 69. Wellesley DG, Lucassen A. Prenatal diagnosis of chromosomal imbalances. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F338-41.
 70. Stark Z, Gillam L, Walker SP, McGillivray G. Ethical controversies in prenatal microarray. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:133-7.
 71. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2013;Dec 122(6):1374-7.
 72. Donley G, Hull SC, Berkman BE. Prenatal whole genome sequencing: just because we can, should we? *Hastings Cent Rep* 2012;42:28-40.
 73. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:265-71.
 74. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetisk diagnostik, hämtat 2015-12-04 från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-12-34>. 2012.
 75. Dhillon RK, Hillman SC, Morris RK, McMullan D, Williams D, Coomarasamy A, et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2014;121:11-21.
 76. Kooper AJA, Faas BHW, Feenstra I, De Leeuw N, Smeets DFCM, Author A, et al. Best diagnostic approach for the genetic evaluation of fetuses after intrauterine death in first, second or third trimester: QF-PCR, karyotyping and/or genome wide SNP array analysis. *Molecular Cytogenetics* 2014;7:1 Article Number: 6.
 77. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol* 2014;124:202-9.
 78. Sahlin E, Gustavsson P, Lieden A, Papadogiannakis N, Bjareborn L, Pettersson K, et al. Molecular and cytogenetic analysis in stillbirth: results from 481 consecutive cases. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:326-32.
 79. Bernhardt BA, Kellom K, Barbarese A, Faucett WA, Wapner RJ. An exploration of genetic counselors' needs and experiences with prenatal chromosomal microarray testing. *J Genet Couns* 2014;23: 938-47.