

QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 2003-10-29
Reviderad 2004-06-23
Version 2

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Årligen analyseras 8 000 prov från fostervatten eller moderkaka i syfte att upptäcka kromosomavvikelser hos foster. Den dominerande kromosomavvikelsen är Downs syndrom som innebär förekomst av en extra kromosom 21. Eftersom förekomsten av denna och vissa andra kromosomavvikelser ökar med moderns ålder informeras gravida kvinnor äldre än 35 år mer ingående om en sådan analys. Analysen görs även i vissa fall när modern är yngre än 35 år, exempelvis när det finns ärftlig belastning, om någon avvikelse misstänks vid ultraljudsundersökning eller om den gravida kvinnan är orolig för att barnet ska ha en kromosomavvikelse. Den vedertagna analysmetoden är karyotypering, som innebär att cellernas fullständiga kromosomuppsättning fastställs. Denna procedur tar cirka två veckor. Kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion (QF-PCR) är en ny metod för kromosomanalys. Fördelen med QF-PCR är att svaret kan ges inom två dagar, dvs cirka 12 dagar snabbare än när karyotypering används. Eftersom fostervatten- eller moderkaksprov kan tas tidigast i 14:e respektive 10:e graviditetsveckan är det en stor fördel med snabbt besked så att föräldrarna, i de fall där analysen visat att fostret har en kromosomavvikelse, får mer tid för att ta ställning till om graviditeten ska avbrytas eller ej. Med QF-PCR analyseras inte samtliga kromosomer, som vid karyotypering, utan en avgränsning har gjorts till kromosomerna 13, 18, 21, X och Y. Dessa fem kromosomer har valts pga att de svarar för mer än 90 procent av alla allvarliga kromosomavvikelser som upptäcks vid fosterdiagnostik.

Patientnytta och risker: Resultat från två studier, där QF-PCR jämförs med karyotypering, har visat att metoden har en mycket god förmåga att upptäcka avvikelser i antal vad gäller kromosomerna 13, 18 och 21. Däremot har man i en av studierna redovisat enstaka falskt negativa fall när det gäller könskromosomerna (X och Y). Med dagens praxis upptäcks i Sverige 12–16 kromosomavvikelser per år i andra än de fem utvalda kromosomerna, vilka således inte kommer att kunna identifieras med QF-PCR. Liksom vid alla analyser som utgår ifrån fostervatten- eller moderkaksprov innebär provtagningen en risk för missfall på 0,5–1 procent.

Ekonomiska aspekter: QF-PCR är inte lika arbetskrävande som karyotypering. Kostnaden per analys för QF-PCR uppgår till cirka 1 250 kronor jämfört med 4 600 kronor för karyotypering. Om QF-PCR skulle utgöra en tilläggsmetod till karyotypering skulle kostnaderna öka med cirka 7 miljoner kronor per år. Om metoden skulle ersätta karyotypering skulle det innebära en minskad kostnad på cirka 26-30 miljoner kronor per år. Då har hänsyn inte tagits till att en övergång till metoden skulle innebära ökade kostnader för den utbildning av mödravårdspersonal som krävs för att ge föräldrar en fullgod information.

Kunskapsläge: Det finns starkt vetenskapligt stöd för att man med QF-PCR med god träffsäkerhet kan identifiera kromosomavvikelser i de fem kromosomerna 13, 18, 21, X och Y (Evidensstyrka 1)*. Det finns otillräckligt underlag för att bedöma metodens kostnadseffektivitet. Det är ytterst angeläget att metodens etiska och ekonomiska konsekvenser blir föremål för diskussion bland sjukvårdshuvudmännen innan den ersätter karyotypering.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.

Metoden

Cirka 8 000 prov från fostervatten eller moderkaka analyseras årligen i Sverige i syfte att fastställa om fostret har en allvarlig kromosomavvikelse eller ej. Den dominerande kromosomavvikelsen är Downs syndrom (trisomi 21), vilket innebär förekomst av en extra kromosom 21. Risken för att bära ett foster med denna eller vissa andra kromosomavvikelser ökar med kvinnans ålder. Därför erbjuds alla kvinnor över 35 år analys. Flertalet analyser av fostervatten- eller moderkaksprov, cirka 6 000 per år, genomförs med ålder som huvudsaklig indikation. Av övriga 2 000 undersökningar genomförs hälften på indikationen oro (<35 år) och hälften därför att det finns en ökad risk pga ärftliga förhållanden eller skador upptäckta i samband med ultraljudsundersökning. Vid sidan av ålder finns flera andra tillvägagångssätt för att identifiera de gravida som har förhöjd risk för att bära ett foster med trisomi 21 (se Alertrapporterna "Nackupplärning för tidig upptäckt av Downs syndrom" och "Blodprov för tidig upptäckt av Downs syndrom"). Andelen upptäckta kromosomförändringar är generellt låg och mer än 98 procent av kromosomundersökningarna med moderns ålder som indikation visar en normal kromosomuppsättning. Ett normalt fynd undanröjer ångslan och oro under graviditeten.

Den konventionella analysmetoden är karyotypering, vilket innebär att en fullständig analys av kromosomer görs. Celler tas ut från ett fostervatten- eller moderkaksprov och odlas för att fastställa kromosomuppsättningen. Analysen ger svar på om fostret har en allvarlig kromosomavvikelse eller ej. Proceduren tar cirka två veckor. Vanligtvis får föräldrarna då svaret i 12–13:e graviditetsveckan efter ett moderkaksprov och i 16–17:e graviditetsveckan efter ett fostervattenprov.

Kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion (QF-PCR) är en ny metod för att upptäcka vissa kromosomavvikelser. Metoden har en inbyggd begränsning i det att den inte förmår att upptäcka om kromosomernas struktur är förändrad, vilket utgör en, om än mycket ovanlig, orsak till allvarlig kromosomskada. Med denna metod analyseras inte samtliga kromosomer som vid karyotypering, utan en avgränsning görs till kromosomerna 13, 18, 21, X och Y. Dessa fem kromosomer har valts pga att de svarar för mer än 90 procent av alla obalanserade avvikelser (tillskott eller förlust av genetiskt material) som upptäcks vid fosterdiagnostik [1,2 samt Tabell 1].

I Tabell 1 anges utfallet av kromosomanalyser där karyotypering använts som analysmetod. Analyserna är utförda vid Karolinska sjukhuset under åren 2000–2002, vilket motsvarar cirka 90 procent av det totala antalet i hela landet under ett år¹. Tabellen visar de avvikelser som upptäcktes vid 7 109 analyser som genomfördes på indikationerna ålder och oro (relativt låg risk) samt för de 1 763 analyser som gjordes pga en betydande riskförhöjning.

Tabell 1 Avvikelse som upptäckts med karyotypering vid Karolinska sjukhuset under åren 2000–2002 fördelat på indikation.

	Indikation: Ålder / oro	Annan indikation	Totalt
Totalt antal prov	7 109	1 763	8 872
Antal identifierade trisomi 13,18, 21 eller triploidi (andel av antalet provtagningar)	88 (1,2%)	90 (5,1%)	178 (2,0%)
Annan kromosomavvikelse (ej köns- kromosomer) (andel av antalet provtagningar)	4 (0,06%)	10 (0,6%)	14 (0,16%)
Könskromosomavvikelse (andel av antalet provtagningar)	26 (0,4%)	15 (0,9%)	41 (0,5%)

¹ Det bör observeras att det finns vissa skillnader mellan Stockholmsområdet och övriga landet. Under den aktuella perioden genomfördes sannolikt en inte helt försumbar del av analyserna med utgångspunkt från test från serummarkörscreening. Denna typ av undersökning finns inte tillgänglig i samma utsträckning i resten av landet. Huruvida detta påverkar storleksordningen på de redovisade siffrorna är oklart.

Totalt identifierades 178 avvikelser av typen trisomi 13, 18 och 21 samt triploidi (trefaldig kromosomuppsättning) som alla ger en allvarlig sjukdomsbild. Könskromosomavvikelser (kromosom X och Y) ger betydligt lindrigare symtombild och många personer med dessa förändringar lever ett normalt liv. Föräldrar som får besked att deras barn har en könskromosomavvikelse ställs därför ofta inför ett svårt ställningstagande avseende om de ska avbryta graviditeten eller ej. Vidare kan man av Tabell 1 utläsa att 14 avvikelser i andra kromosomer än 13, 18, 21, X eller Y identifierades. Detta innebär att 6 procent av alla kromosomavvikelser ($14/(178+14+41)$) inte skulle kunna upptäckas med QF-PCR.

En sammanställning av ett betydligt större svenskt material, bestående av data för alla graviditeter som avbrutits pga att man upptäckt en kromosomavvikelse hos fostret under åren 1999–2002, visade likartade resultat. Av totalt 718 upptäckta obalanserade kromosomavvikelser var 64 (9%) av en typ som inte kan upptäckas med QF-PCR [1]. Under dessa fyra år utfördes 31 800 kromosomanalyser av foster i vårt land [3].

Resultat från en studie där kromosomanalys av 21 000 foster genomförts ger vid handen att omkring 10 procent av de obalanserade kromosomavvikelserna inte skulle upptäckas med QF-PCR [2].

Som framgår av Tabell 1 varierar andelen foster med allvarliga kromosomavvikelser beroende på indikationen för fosterdiagnostik. Det är därför svårt att exakt ange risken för ett foster att bära en obalanserad kromosomavvikelse som inte upptäcks med QF-PCR. Såväl Tabell 1 som sammanställningen från missbildningsregistret [1,3] och data från Homer och medarbetare [2] visar att risken vid fosterdiagnostik att fostret har en obalanserad kromosomavvikelse som QF-PCR inte kan upptäcka är i storleksordningen 0,15–0,2 procent, dvs cirka 12–16 fall per år i Sverige.

En fördel med QF-PCR jämfört med karyotypering är att svaret kan ges inom två dagar, dvs cirka 12 dagar tidigare. Vidare är metoden betydligt mindre arbetskrävande än karyotypering.

Vid QF-PCR tas samma typ av fostervattenprov (eller moderkaksprov) och vid samma tidpunkt som vid karyotypering. Provmängden som behövs är 1–2 milliliter fostervatten eller cirka 5 milligram moderkaksceller, vilket endast utgör 10–20 procent av det som används vid karyotypering. Ur provet isoleras DNA och tre till fem markörer per utvald kromosom undersöks. Resultatet kan avläsas som kurvor eller siffervärden för varje markör. Databaserade tolkningsprogram hjälper sedan till att ange hur många kromosomer fostret har.

Med karyotypering som analysmetod, och med de indikationer som i dagsläget tillämpas, identifieras uppskattningsvis 12–16 fall per år i Sverige med obalanserade kromosomavvikelser i en annan kromosom än de fem som omfattas av QF-PCR. En övergång från karyotypering till QF-PCR skulle således innebära risk för att 12–16 sådana förändringar hos foster årligen inte skulle kunna identifieras. Vidare upptäcks inte balanserade kromosomförändringar (inget tillskott eller förlust av genetiskt material, t ex utbyte av delar av två kromosomer) som ofta kräver utredning för att man ska kunna säkerställa en eventuell effekt. En bärare av en balanserad kromosomförändring har vanligen ingen risk att själv få symtom men har en ökad risk att få barn med en strukturell förändring i obalanserad form. Slutligen finns det även normalvariationer i enskilda kromosomer som saknar kliniska konsekvenser, men eftersom de är ovanliga krävs ofta en utredning för att man ska komma fram till den slutsatsen.

Målgrupp

QF-PCR vid fosterdiagnostik utgör ett komplement till karyotypering och lämpar sig för att snabbt fastställa eller utesluta de vanligaste trisomierna.

Relation till andra metoder

Karyotypering

Den vedertagna metoden för bestämning av kromosomavvikelser är karyotypering. Karyotypering på fosterceller tar cirka två veckor att utföra. Den långa svarstiden beror på att man måste odla celler i vävnadskultur tills man erhållit tillräckligt många celler som delar sig. Med karyotypering upptäcks alla de avvikelser som man kan hitta med QF-PCR, men därtill upptäcks även mycket ovanliga trisomier och andra obalanserade avvikelser.

Interfas-FISH

Under senare år har alternativ till karyotypering utvecklats som snabbt kan fastställa antalet för vissa utvalda kromosomer, utan att cellerna först behöver odlas [4]. Fördelen med dessa metoder är att de ger svar inom 1–2 dagar. I likhet med QF-PCR ger de svar på det som man specifikt frågar efter. Den metod som idag används för att snabbt fastställa eller utesluta de vanligaste kromosomavvikelse (förekommer i kromosom 13, 18, 21, X eller Y) är baserad på fluorescent in situ hybridisering (FISH). Denna så kallade snabb-FISH-metod används när stark misstanke om kromosomavvikelse uppkommit, om fostrets tillväxt är långsam och/eller när man befinner sig i ett sent skede av graviditeten, dvs nära gränsen för tillåten abort. Metoden är tillförlitlig och ger möjlighet till snabbt svar, men är arbetskrävande. Kostnaden per undersökning är ungefär densamma som för karyotypering. Idag görs ungefär 600 undersökningar med interfas-FISH per år men eftersom QF-PCR har samma fördelar och begränsningar så kommer denna sannolikt att ersätta interfas-FISH av ekonomiska skäl.

Microarraybaserad comparative genomic hybridisation (Matrix-CGH)

I framtiden kan nya metoder, t ex microarraybaserade tekniker, komma att användas i kliniskt bruk. För närvarande är dessa på experimentstadiet.

Patientnytta

QF-PCR bygger på en välkänd teknik och det finns stora patientserier publicerade som visar metodens egenskaper. I en studie, omfattande 5 000 analyser, fann man med karyotypering 57 fall av trisomi 21, 25 fall av trisomi 13 eller 18 och 7 fall av triploidi (trefaldig kromosomuppsättning) [5]. Samtliga av dessa 89 upptäcktes även med QF-PCR och man fann varken falskt positiva eller falskt negativa fall när det gäller dessa tre kromosomer.

En inte helt ovanlig typ av avvikelser som upptäcks med karyotypering, och som kan upptäckas med QF-PCR, är förändringar i antalet könskromosomer. Allmänt kan sägas att dessa avvikelser i regel inte utgör den primära orsaken till att man utför analysen. Barn med dessa avvikelser har mycket mildare symtom än de som har avvikelser i kromosomerna 13, 18 eller 21. Upptäckt av könskromosomavvikelse leder därför ofta till en svår valsituation för föräldrarna. I studien av Levett och medarbetare identifierades 16 av 20 avvikelser i könskromosomerna [5]. Av de fyra fall som missades var ett 47,YYY och tre 47,XXY.

I en liknande studie har analys av kromosomerna 13, 18 och 21 genomförts med QF-PCR och jämförts med karyotypering. Det rapporterades att man med QF-PCR hittade alla de 91 avvikelser som fanns bland de 1 351 analyserade proverna och att det inte förekom några falskt positiva fall [6].

Från båda studierna rapporterades att det förekom tekniska problem vid 2 procent av QF-PCR-analyserna. I dessa fall kunde inget svar erhållas. Det vanligaste problemet var att man i fostervatten- eller moderkaksprovet fått en tillblandning av moderns blod. Vid karyotypering, som bygger på att man odlar fosterceller, innebär måttlig blodtillblandning ingen påverkan på analysen.

Den stora vinsten med QF-PCR är att föräldrarna kan få svaret cirka 12 dagar tidigare än när karyotypering används. En kvinna som bär ett foster med en kromosomavvikelse får då besked snabbare och familjen får därmed mer tid att ta ställning till ett eventuellt avbrytande av graviditeten.

Komplikationer och biverkningar

De risker och biverkningar som förknippas med metoden härrör sig till risken med fostervatten- eller moderkaksprov, som innebär en missfallsrisk på cirka 0,5–1 procent. Om användningen av QF-PCR skulle begränsas till den grupp kvinnor som genomgår fostervatten- eller moderkaksprov med dagens indikationer, inför man inga nya risker för mor eller foster i samband med provtagningen. Om en större grupp skulle erbjudas analys skulle fler fall av kromosomavvikelse kunna identifieras, samtidigt som fler skulle utsättas för risk för missfall.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaden för en QF-PCR-analys beräknas i genomsnitt uppgå till cirka 1 250 kronor och för karyotypering till 4 600 kronor. För ett laboratorium som ska börja använda metoden fordras att man har tillgång till en DNA-sekvenator av kapillär modell.

Kostnadseffektivitet och totalkostnad vid användning av QF-PCR är beroende av vilken tillämpning som kan bli aktuell. Nedan presenteras kostnadsberäkningar för tre alternativa användningsstrategier. Avsikten är inte att ta ställning till något av dessa alternativ, utan syftet är att ge en bild av hur olika strategier kan påverka kostnaden. Utgångspunkt vid jämförelserna är dagens praxis som innebär en kombination av karyotypering och undersökning med interfase-FISH. Den årliga analyskostnaden för karyotypering beräknas till cirka 37 miljoner kronor. Vidare utförs årligen cirka 600 kompletterande interfase-FISH-undersökningar motsvarande en kostnad på närmare 3 miljoner kronor. Totalt ger det en kostnad på 40 miljoner kronor per år. Utöver kostnader för analyser tillkommer kostnader för provtagning och information.

Om QF-PCR helt skulle ersätta interfase-FISH-metoden, som idag används när det föreligger stark misstanke om kromosomavvikelse, skulle det kunna innebära en kostnadssänkning i storleksordningen 2 miljoner kronor för hela landet jämfört med dagens kostnader.

Om QF-PCR konsekvent skulle utgöra en tilläggsmetod till karyotypering skulle merkostnaden bli cirka 7 miljoner kronor per år jämfört med dagens kostnader, under förutsättning att QF-PCR då skulle ersätta alla interfase-FISH-undersökningar som utförs i dagsläget. Möjligtvis skulle merkostnaden kunna bli något lägre eftersom QF-PCR medför möjligheter till rationaliseringar som minskar kostnaderna för karyotypering. För denna merkostnad skulle ett besked kunna lämnas tidigare till flertalet kvinnor, bland de undersökta, som bär ett foster med kromosomavvikelse.

Om man istället skulle välja att använda QF-PCR som enda metod vid låg risk, dvs vid indikationerna ålder och oro, och använda karyotypering för de 1 000 fall där det finns högre risk för kromosomavvikelse, skulle det innebära en total kostnad för kromosomanalys på 14 miljoner kronor per år, dvs en kostnad som är 26 miljoner kronor lägre än med dagens praxis. Detta alternativ skulle innebära att 80 procent av de kvinnor som lämnar fostervatten- eller moderkaksprov för analys skulle få besked cirka 12 dagar tidigare än idag. Samtidigt skulle det medföra att foster med kromosomförändringar (på andra kromosomer än 13, 18, 21, X eller Y) inte skulle upptäckas. Om all karyotypering skulle ersättas med QF-PCR skulle kostnaderna bli 30 miljoner kronor lägre än med dagens praxis.

Av Tabell 2 framgår vilka konsekvenser de olika strategierna skulle kunna tänkas få. Beräkningarna bygger på dagens pris på karyotypering och ett uppskattat framtida pris på QF-PCR.

Tabell 2 Jämförelse mellan tre olika strategier för användning av QF-PCR.

Strategi	Total analyskostnad (milj kronor)	Förändrad kostnad jämfört med dagens praxis (karyotypering + interfase-FISH) (milj kronor)
Dagens praxis: Karyotypering + interfase-FISH	40	–
1: QF-PCR ersätter interfase-FISH	38	–2
2: QF-PCR + karyotypering av alla	47	+7
3: QF-PCR vid låg risk resp karyotypering vid hög risk	14	–26

Sjukvårdens struktur och organisation

QF-PCR är en ny metod inom fosterdiagnostik som relativt enkelt kan etableras vid de kliniskt genetiska enheter som redan utför kromosomanalys av fostervatten- och moderkaksprov. Eftersom QF-PCR inte helt kan komma att ersätta karyotypering fordras att det finns kompetens för att utföra båda dessa analysformer. En förutsättning är också att enheten har molekylärgenetisk kompetens att utföra analysen och tolka resultaten. Dessutom är det nödvändigt att de som har till uppgift att

vägleda familjer där man hittat en avvikelse har tillräcklig kunskap om de genetiska och kliniska konsekvenserna av denna. En central fråga är också vilken information som är rimlig att ge inför ett fostervatten- eller moderkaksprov. En övergång till QF-PCR skulle sannolikt innebära att mer tid behövde vikas för information till föräldrarna, åtminstone under en övergångsperiod. Det är inte heller orimligt att anta att det skulle krävas utbildning av mödravårdspersonal för att kunna ge denna information.

Etiska aspekter

De flesta blivande föräldrar känner under graviditeten oro för att få ett skadat barn och det är sannolikt den viktigaste orsaken till att fosterdiagnostik efterfrågas. Hos en del kvinnor är oron kopplad till att man har en förhöjd risk att få barn med kromosomförändring. Denna risk kan bero på arv (endast i sällsynta fall) eller på relativt hög ålder. Hos kvinnor utan förhöjd risk kan oron exempelvis vara grundad på erfarenheter från andra familjer som har barn med handikapp och sjukdom. Det är långt ifrån alla kvinnor som efterfrågar fosterdiagnostik även om de har en förhöjd risk. Av de anvisningar om information om fosterdiagnostik till gravida som Socialstyrelsen gett ut, framgår att det är den gravida kvinnan och hennes familj som själva ska avgöra om de vill acceptera ett erbjudande om att få genomgå fosterdiagnostik. Mödrahälsovårdens information till föräldrar inför ett sådant beslut måste därför utformas så att de ges en reell möjlighet att göra ett självständigt val.

Svaren från fosterdiagnostiska undersökningar är många gånger svårtolkade, vilket medför att det ofta krävs ytterligare undersökningar för att kunna ge klara besked till den gravida kvinnan och hennes familj. Det är viktigt att beakta att en utvidgad utredning kan upplevas som påfrestande för föräldrarna under tiden som den pågår. En sådan utredning kan även leda till komplikationer senare när föräldrarna ska knyta an till barnet. Det går inte heller att utesluta att om föräldrarna fått kunskap om att barnet har en balanserad förändring eller en förändring i mosaikform kan det, medvetet eller omedvetet, påverka den framtida kontakten med barnet. Konsekvenserna på lång sikt för familjer som får sitt barns hälsa ifrågasatt under graviditeten är fortfarande ofullständigt kända.

När föräldrarna fått besked om att deras barn har en kromosomavvikelse har de kort tid på sig att besluta om graviditeten ska avbrytas eller ej. Detta beslut måste således fattas under tidspress, vilket i teorin kan medföra psykiska besvär senare i livet, i första hand för modern men även för fadern.

Könskromosomförändringar av olika allvarlighetsgrad utgör ett särskilt etiskt problem eftersom de sällan leder till svåra funktionshinder som ska vägas mot ett avbrytande av graviditeten. Detta dilemma förstärks av att det är svårt för föräldrarna att ta till sig den ofta komplicerade informationen som de får från sjukvården.

En faktor som särskilt bör beaktas är att kvinnan som genomgår fostervatten- eller moderkaksprov utsätter sig för 0,5–1 procents risk att få missfall. Detta ställer höga krav på att valet av analysmetod görs på ett etiskt försvarbart sätt. Om QF-PCR genomgående skulle användas som en tilläggsanalys till karyotypering skulle inte träffsäkerheten i analysen påverkas, men svaret skulle kunna ges snabbare i de allra flesta fall, jämfört med i dagsläget. Samtidigt skulle kostnaden per undersökt bli högre. Likaså skulle problematiken med ett stort antal utredningar av oklara provsvar kvarstå.

Om man istället väljer att ersätta karyotypering med QF-PCR innebär det ett etiskt dilemma av en annan natur. Detta förfarande innebär att kvinnor som genomgår en provtagning med en viss risk för fostrets liv erbjuds en träffsäker, men dock begränsad, analys. Fördelen skulle vara att man bara får svar på de frågor som ställts och utredande av ett antal avvikelser av oklar natur skulle kunna undvikas. Genom att enbart använda QF-PCR skulle man även kunna erbjuda fler kvinnor än idag en kromosomanalys till samma kostnad. Det skulle innebära att det totalt skulle upptäckas ett större antal foster med kromosomavvikelser, vilket bör vägas mot att fler skulle utsättas för missfallsrisk. Detta skulle också innebära att det från föräldrarnas sida inte skulle finnas möjlighet att välja undersökningsmetodik.

Farhågor om att kommersiella intressen skulle kunna ge ökad tillgänglighet och därmed risk för glidning i indikationerna har förts fram. En sådan glidning skulle exempelvis kunna gälla att kromosombestämnin användes i syfte att fastställa könet hos fostret.

Sammanfattningsvis handlar det om etiska dilemman på olika nivåer. Den centrala frågan på samhällsnivån är att väga olika strategiers för- och nackdelar mot varandra för att komma fram till ett ställningstagande om vilken strategi som är att föredra.

Utbredning i Sverige

Idag utförs QF-PCR som ett komplement till karyotypering vid flera kliniskt genetiska avdelningar.

Pågående utvärderingar

Metoden är väletablerad i vissa laboratorier utomlands. I Sverige pågår metodutvärdering för att fastställa hur man bäst ska genomföra QF-PCR i stor skala. Dessa utvärderingar är inriktade på att utföra mellan 1 000 och 2 000 analyser innan metoden kan erbjudas inom rutinsjukvård.

Sakkunnig

Magnus Nordenskjöld, professor, verksamhetschef, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

Granskare

Ulf Kristoffersson, docent, Avdelningen för klinisk genetik, Lunds universitetssjukhus.
Jan Wahlström, professor, verksamhetschef, Enheten för Klinisk Genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

Följande personer har kommenterat manus:

Elisabeth Blennow, docent, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.
The-Hung Bui, överläkare, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

Sökord

Prenatal diagnosis, QF-PCR, amniocentesis, trisomy.

Referenser

1. Annéren G. Sammanställning av kromosomavvikelser hos foster rapporterade till svenska missbildningsregistret 1999 - 2002. Personlig information.
2. Homer J, Bhatt S, Huang B, Thangavelu M. Residual risk for cytogenetic abnormalities after prenatal diagnosis by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH). *Prenat Diagn* 2003;23(7):566-71.
3. Kristoffersson U. Årliga sammanställningar av genetiska analyser i Sverige. Ej publicerad.
4. Evans MI, Henry GP, Miller WA, Bui TH, Snidjers RJ, Wapner RJ et al. International, collaborative assessment of 146,000 prenatal karyotypes: expected limitations if only chromosome-specific probes and fluorescent in-situ hybridization are used. *Hum Reprod* 1999;14(5):1213-6.
5. Levett LJ, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(2):115-8.
6. Mann K, Fox SP, Abbs SJ, Yau SC, Scriven PN, Docherty Z et al. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis. *Lancet* 2001;358(9287):1057-61.

Nya referenser vid uppdatering 2004-06-23: 1-3.