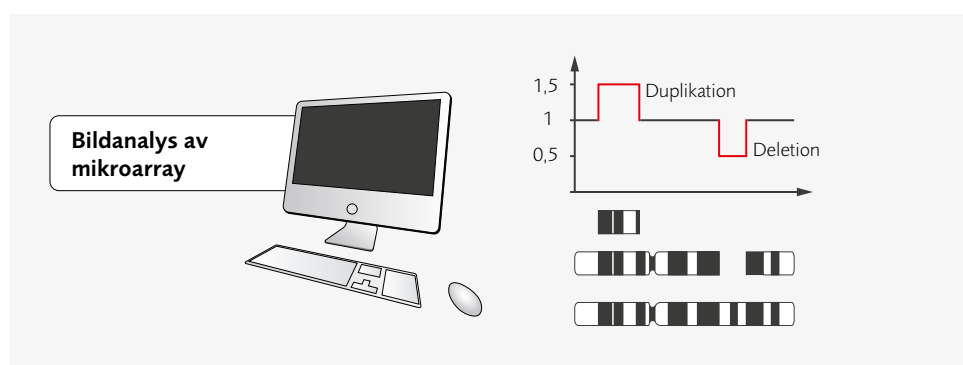
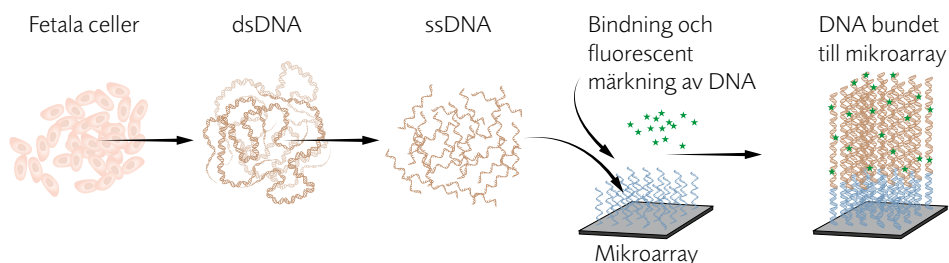


Inom svensk fosterdiagnostik började mikroarray användas i utvalda fall redan 2008 och därefter i större skala 2012 och används idag då ultraljudsavvikelser påvisats hos fostret vid andra trimesterns ultraljudsundersökning. Mikroarray har sedan den introducerades ökat i upplösning, vilket innebär att 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

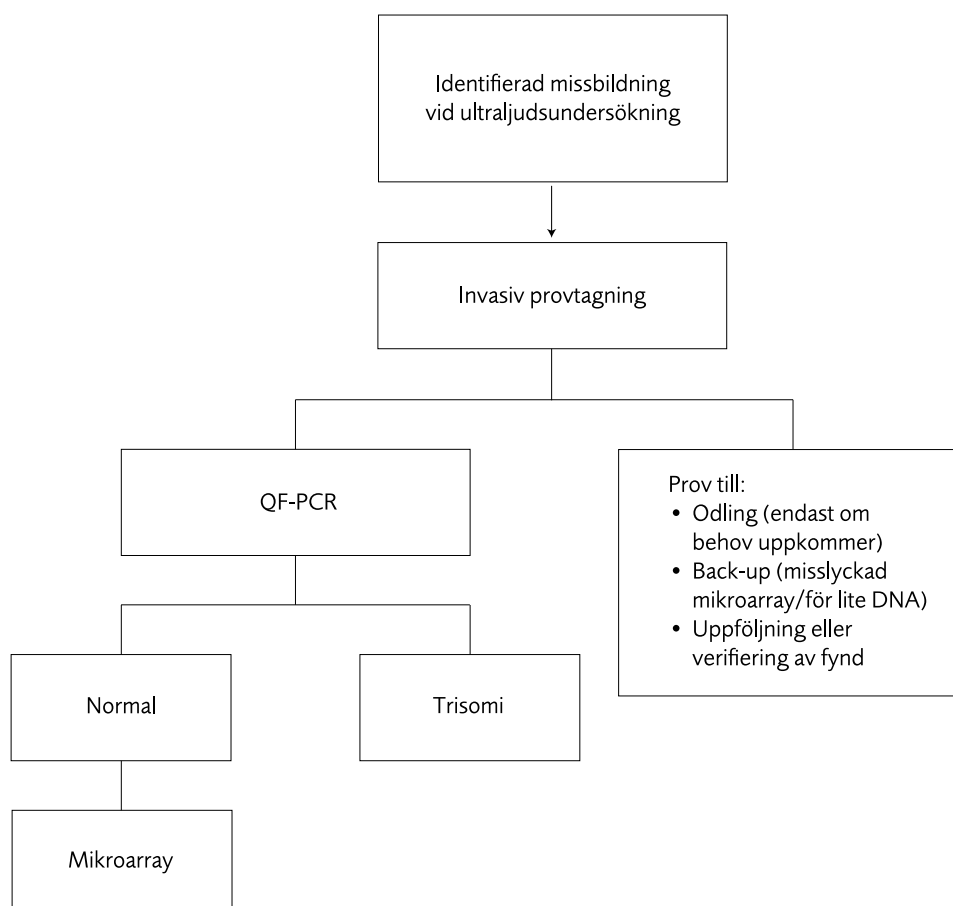
ILLUSTRATOR: MATTIAS KARLÉN

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. Främst 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].

Figure 4.10 Abnormality of the abdomen.

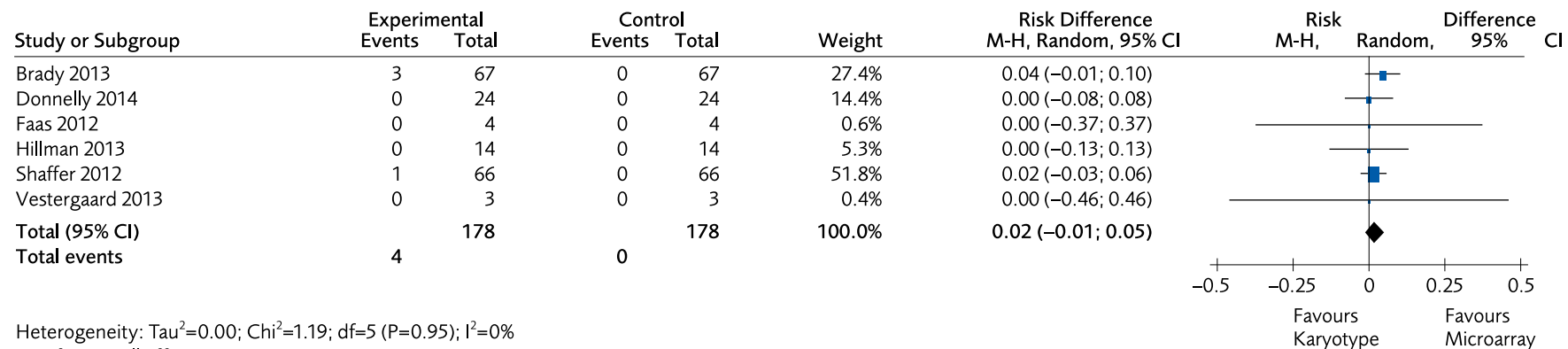


Figure 4.11 Abnormality of the genitourinary system.

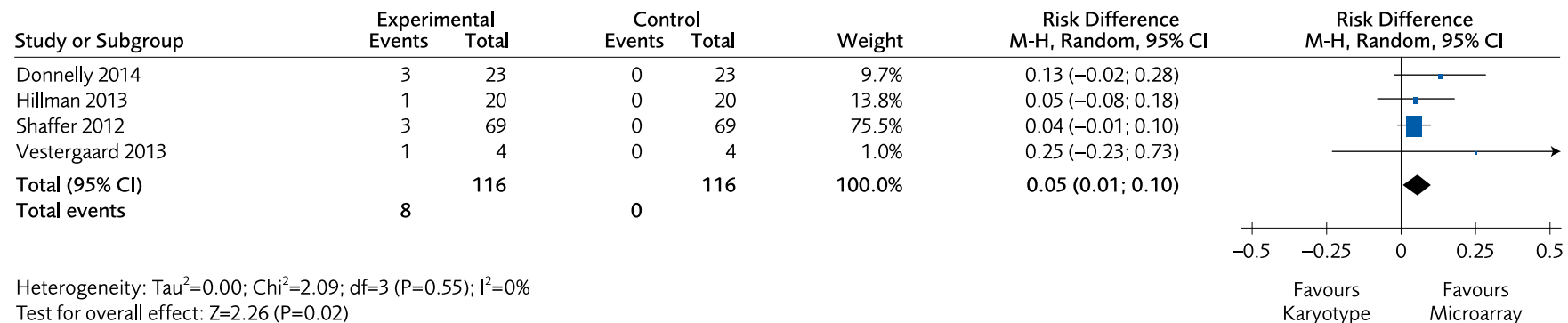
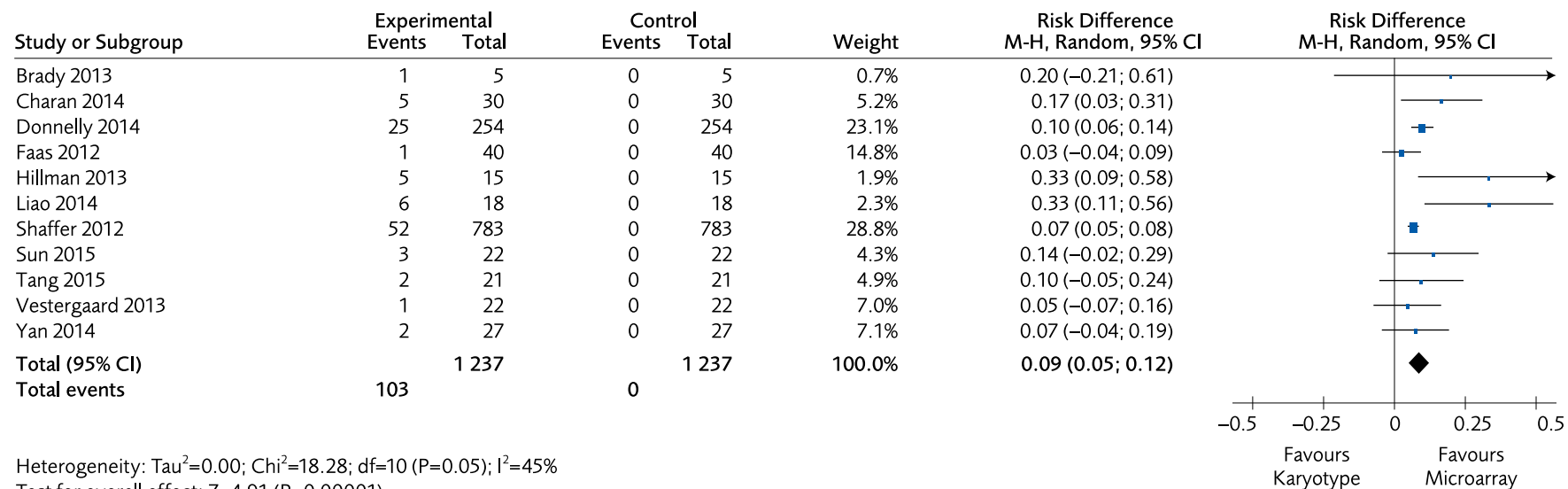


Figure 4.12 Abnormality in multiple systems.



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 kromosomavvikelse 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 belegg 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 arvs massa
Heterokromatin	Delar av arvs massan 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 arvs massan
Kromosom	Mikroskopiskt synliga strukturer i cellkärnan där arvs massan finns lagrad i form av DNA
KUB	Kombinerat ultraljud och biokemiskt test
Loss of heterozygosity (LOH)	När de maternella alternativt de paternella arvs anlagen 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 arvs massan 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 avvikelserna 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	Study design Prospective cohort Blinding unclear Time of study October 2010 to September 2011	Population n=220 Number of samples with successful CMA results n=118 Samples AF or CVS, numbers not specified Inclusion criteria Anomaly detected by USS Singleton pregnancy Choice between karyotype or microarray when receiving an normal QF-PCR result Exclusion criteria Abnormal QF-PCR, non structural abnormalities, only soft markers, intrauterine fetal death Maternal age Not specified Gestational age at sampling Not specified Drop-outs Abnormal QF-PCR n=35 Chose karyotyping instead of microarray n=67	Platform GeneChip Human Mapping 250K NSP (Affymetrix) Resolution >150 kb for losses and >200 kb for gains	Reference QF-PCR Verification QF-PCR	Pathogenic aberration detected by both Not applicable Detected by CMA only n=6 (2 not detectable by karyotyping) Detected by reference test only Not applicable Detected by neither Not reported VOUS n=2 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
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, Caiazza 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, Caiazza 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, Knapen 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, Willams 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.