

## FØTO-Sandbjerg guideline 2018

### Titel

Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA)

### Forfattere

Ida Vogel, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Aarhus Universitetshospital  
Christina Fagerberg, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Odense Universitetshospital  
Iben Bache, afdelingslæge, Klinisk Genetisk klinik, Rigshospitalet  
Charlotte Ekelund, overlæge, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet  
Eva Hoseth, overlæge, Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital  
Lone Nørgaard, overlæge, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet  
Lene Sperling, overlæge, Føtalmedicinsk klinik, Odense Universitetshospital  
Lillian Skibsted, overlæge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde  
Ann Tabor, professor, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet  
Olav Bjørn Petersen, overlæge, Afd. for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

### Korrespondance

Tovholder: Olav Bjørn Petersen, olavpete@rm.dk

### Status

Første udkast: januar 2017, Diskuteret af /DFMS dato: 18.1.2017  
Revideret udkast diskuteret af /DFMS dato: 17-18.1.2018  
Endelig guideline dato:  
Guideline skal revideres seneste dato: 2023  
Denne guideline er udarbejdet på basis af tidligere guideline fra FØTO-Sandbjerg 2013

### Externt review

COI for referees: Se appendiks 1

### Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer og resume af evidens	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 4
Evidensgradering	side 4
Indledning	side 4
Teknisk beskrivelse	side 4
Forældreblodprøver	side 5
Diagnostisk gevinst ved kromosomal mikroarray (CMA)	side 6
Indikationer for prænatal kromosomal mikroarray (CMA)	side 9
Præ-test information / rådgivning	side 9
Mulige undersøgelsesresultater ved CMA	side 10
Post-test information / rådgivning	side 10
Registrering i Astraia	side 11
Referencer	side 12
Appendiks 1: Danske prænatale CMA-resultater	side 14
Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere	side 15
Appendiks 3: Søgeprofiler	side 26
Appendiks 4: Evidenstabeller	side 27
Appendiks 5: Patientinformationer vedr prænatal kromosomal mikroarray (CMA)	side 30

## Kliniske rekommandationer og résumé af evidens

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Alle der får lavet invasiv test skal tilbydes CMA uanset indikationen. I nogle tilfælde vil en anden analyse være den primære (fx undersøgelse for monogen lidelse), og i disse tilfælde vil tilbuddet om CMA være som supplerende analyse.	<b>C</b>
Uanset indikation, påvises flere sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser ved CMA. Den diagnostiske gevinst (gain) i forhold til standard kromosomundersøgelse vil afhænge af indikationen, se appendix 1	<b>C</b>
Indikationen skal altid påføres rekvisitionen, det gælder også mistanke om triploidi eller uniparental disomi	<b>D</b>
Ved stor risiko for trisomi (f.eks. nakkefold $\geq 3,5$ mm) kan man overveje aneuploidiscreening (f.eks. PCR) forud for evt. CMA-analyse.	<b>D</b>
Prætest information er vigtig, og bør indeholde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvad CMA kan – og ikke kan påvise (fordele og begrænsninger)</li> <li>• I hvilke situationer forældreblodprøver analyseres (op til 5-10% af undersøgelse)</li> <li>• Procedure for svar og forventet svartid</li> <li>• Mulige resultater af undersøgelsen</li> </ul>	<b>D</b>
Der bør ved anvendelse i 2. trimester (fra ca. uge 19+0) altid tages (men ikke nødvendigvis analyseres) forældreblodprøver samtidig med den invasive prøve	<b>D</b>

<i>Clinical recommendations</i>	<i>Strength</i>
CMA should be offered for all indications of prenatal invasive testing. In some cases another test will be the primary test, i.e in case of monogenic disease, in these cases the offer of CMA will be in addition to the primary test.	<b>C</b>
Independent on indication, CMA detects more pathogenic chromosomal anomalies. The diagnostic gain compared to standard chromosome analysis will depend on the indication, see appendix 1.	<b>C</b>
The indication for CMA must always be explicitly stated, also in case of suspicion of triploidy or uniparental disomy	<b>D</b>
If the indication is a high risk of trisomy (for example nuchal translucency thickness $\geq 3.5$ mm) aneuploidy screening (such as PCR) may be considered before CMA-analysis.	<b>D</b>
Pretest information is important, and should include: <ul style="list-style-type: none"> <li>• What CMA can – and cannot detect (advantages and limitations)</li> <li>• In which situations parent blood samples should be analyzed (5-10% of cases)</li> <li>• Procedure for reply and estimated time interval</li> <li>• Possible results of the analysis</li> </ul>	<b>D</b>
When used in the 2nd trimester (from approx. 19 weeks of gestation) parental blood samples should always be taken (but not necessarily analyzed) at the time of the invasive test	<b>D</b>

<i>Résumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
CMA er en DNA-baseret analyse, der kan påvise kromosomal ubalance (tab/øget mængde) med meget højere opløsning (typisk 25-200 gange) end konventionel kromosomanalyse.	<b>1C</b>
CMA kan <i>ikke</i> påvise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Balancerede</i> kromosomale rearrangementer (translokationer og inversioner)</li> <li>• Fragilt X syndrom og andre trinukleotidsygdomme</li> <li>• Monogene sygdomme, f.eks. cystisk fibrose, Noonan syndrom, skeletdysplasier</li> </ul> Afhængigt af CMA-metode kan triploidi og visse former for uniparental disomi måske ikke påvises (SNP-array og oligo+SNP kan, array-CGH kan ikke påvise triploidi eller uniparental disomi).	<b>1C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uanset indikation er der ved CMA et større diagnostisk udbytte sammenlignet med standard kromosomanalyse. Diagnostisk gevinst (gain) ved CMA-analyse i forhold til standard kromosomanalyse er afhængig af indikationen. Lavest ved ”isoleret” forhøjet risiko for trisomi (1-2 procentpoint mere end ved kromosomundersøgelse), og størst ved multiple misdannelser (&gt;8 procentpoint yderligere)</li> </ul>	<b>3</b>
Mulige undersøgelsesresultater ved CMA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patogen variant (alternativ formulering: klinisk betydende eller sygdomsfremkaldende)</li> <li>• Sandsynligvis patogen variant (alternativ formulering: sandsynligvis klinisk betydende eller sygdomsfremkaldende)</li> <li>• Risikovariant (alternativ formulering susceptibility variant)</li> <li>• Øvrige tilfældighedsfund (f.eks. CNV af betydning for sent indsættende sygdom, anlægsbærer for en hyppig autosomal recessiv sygdom eller pigefoster, som er bærer af en X-bunden recessiv sygdom)</li> <li>• Variant af ukendt betydning</li> <li>• Normalt resultat</li> <li>• Analysen kan ikke gennemføres pga. tekniske vanskeligheder (f.eks. for lidt væv eller dårlig kvalitet af oprenset DNA)</li> </ul>	<b>4</b>
Svartid ved CMA er op til 7-10 arbejdsdage, typisk 3-5 arbejdsdage hvis der ikke er behov for forældreanalyse eller andre fortolkningsmæssige forhold.	

#### **Forkortelser**

AC	Amniocentese
CMA	Chromosomal mikroarray
CVS	Chorion villus sampling
VOUS	Variations of unknown significance

## Litteratur søgningsmetode

Vi har søgt litteraturen systematisk efter udformning af søgeprotokol.

Litteratursøgning afsluttet dato:	1.11.2017
Databaser der er søgt i:	PubMed, Cochrane
Søgetermer:	Se appendix 2.
Tidsperiode:	1980-2017, med hovedvægt på 2000-2017
Sprogområde:	Engelsk

## Evidensgradering

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, <http://www.cebm.net> (dansk oversættelse ved Sundhedsstyrelsen).

## Indledning

### Baggrund

Da kromosomal mikroarray (CMA) er en teknik, der har været i en meget hurtig udvikling, vil grundlaget for denne guidelines anbefalinger også tilsvarende ændres, og man må forvente en udvikling, hvor prænatale kromosomundersøgelser i stigende grad udføres som CMA.

Vi har derfor revideret DFMS/DSMG guideline fra 2013<sup>1</sup>, specielt med henblik på de ændrede indikationer for prænatal CMA. Ændringerne er af betydning for både de føtalmedicinske- og de klinisk genetiske afdelinger, hvorfor arbejdsgruppen består af medlemmer fra begge selskaber.

## CMA: Teknisk beskrivelse

CMA er en meget følsom DNA-baseret undersøgelse, som screener hele det menneskelige genom (alle kromosomerne) for kopiantalsvariationer –også kaldet CNV'er (copy number variations)<sup>2</sup>. CNV'er forekommer i form af deletioner (tab af genmateriale) og duplikationer (ekstra kopier af genmateriale). Sammenlignet med den traditionelle kromosomundersøgelse, hvor man kan påvise lysmikroskopisk synlige forandringer ned til 5-10 millioner baser (megabaser, Mb), har CMA en langt højere opløsning og kan beskrive kromosomafvigelse med stor nøjagtighed mht. lokalisation og involverede gener. For nuværende anbefales det internationalt, at opløsningen som minimum er 200 kb (200.000 bp), når analysemetoden anvendes til kliniske formål<sup>3</sup>.

*CMA teknologien - ultrakort:* De fleste CMA baserer sig på følgende to basale teknikker, eventuelt i modificeret form og ofte i kombination:

*Array-CGH:* Ved en array-CGH-analyse anvendes typisk en lille glasplade, et microarray, som indeholder >100.000 forskellige DNA-stykker, som repræsenterer specifikke områder i det menneskelige genom. Til glaspladen tilsættes fluorescensmærket DNA fra både patient og en kendt normal kontrol. DNA fra patient og kontrol konkurrerer nu om at hæfte til (hybridisere) DNA på glaspladen. Ved hjælp af software dannes et billede af de enkelte kromosomer, og mængdeforholdet mellem patient og kontrol DNA. Hvis der ved sammenligning mellem kontrol og patient er ulige mængde, er der enten et tab/deletion eller en øget mængde/duplikation.

*SNP-array:* SNP(single nucleotide polymorphism)-array baserer sig på registrering af variation i enkelt-nukleotider (baseparekvensen) og sammenligner ikke som array-CGH patient mod kontrolperson.

I guidelinen anvendes udtrykket CMA, som dækker begge metoder.

### Hvilket prøvemateriale kan anvendes til CMA?

På prænatale prøver udføres CMA oftest på DNA fra udyrket placentavæv eller amnionvæske. Den lokale klinisk genetiske afdeling (KGA) specificerer behovet for mængde af prøvemateriale.

Fra aborter og dødfødte udføres CMA helst på DNA fra fosterdel, evt. hud eller muskelvæv. Hvis dette ikke er tilgængeligt kan placenta eller amnion undtagelsesvist anvendes.

### Hvor hurtigt får man svar på analysen?

Svartiden på CMA på udyrkede celler fra CVS eller amnion er op til 10 arbejdsdage, svaret foreligger dog oftest i løbet af 3-5 arbejdsdage. Hvis forældreprøver skal undersøges efterfølgende forlænges svartiden tilsvarende.

### Hvad kan prænatal CMA påvise?

Ubalancerede kromosomafvigelser som

- Aneuploidier - trisomi og monosomi - herunder mosaikker af en vis størrelse (nedre detektionsgrænse: 10-20%). Metoden vurderes lige så følsom som konventionel kromosomundersøgelse til detektion af mosaikker
- Deletioner og duplikationer - både mikroskopisk synlige og submikroskopiske (påviser også hvad man kan ved "syndrom-MLPA" og "subtelomer MLPA"). Dvs en normal CMA udelukker alle kendte deletions- og duplikationssyndromer.

Påvisning af triploidi og visse former for uniparental disomi er metodeafhængigt (SNP-array og oligo+SNP array kan, array-CGH kan ikke påvise disse)

### Hvad kan prænatal CMA ikke påvise?

- Balancerede kromosomale re-arrangementer (translokationer og inversioner), Fragilt X syndrom og andre trinukleotidsygdomme
- Monogene sygdomme, f.eks. cystisk fibrose, Noonan syndrom, skeletdysplasier

### Overvejelser vedrørende hasteanalyse/aneuploiditest

I tilfælde med klart øget risiko for trisomi (f.eks. ved nakkefold  $\geq 3.5$  mm i 1. trimester), kan det økonomisk være en fordel at udføre hasteanalyse/aneuploiditest forud for CMA.

Triploidi kan ikke påvises med alle typer af CMA eller alle typer af hasteundersøgelser. Derfor er det vigtigt at påføre evt. mistanke om triploidi på rekvisitionen til KGA. I mange tilfælde vil mistanke om triploidi rejses på grund af abnorme fund ved UL-skanningen allerede i 1. trimester (abnormt lille abdominal omfang eller disproportion mellem hoved og krop)<sup>4</sup>.

I tilfælde af misdannelser diagnosticeret i 2-3. trimester, hvor der foreligger lav risiko for trisomi ved 1. trimester risikovurdering, er hasteanalyse/aneuploiditest ikke indiceret.

## Forældreblodprøver

### Hvorfor er forældreblodprøver vigtige?

CMA detekterer hos den enkelte patient en række CNV'er. Alle mennesker har et antal godartede CNV'er - normalvarianter - som ofte er kendte i befolkningen eller er til stede hos netop patientens familie. Ved

tolkningen af CMA er det vigtigt at skelne mellem normalvarianter og sygdomsfremkaldende CNV'er. Vurderingen af en given CNV foregår primært ud fra den tilgængelige viden i litteratur og databaser. Analyse af forældreblodprøver er endvidere et vigtigt redskab i vurderingen af sjældne CNV'er. Hvis en CNV er nedarvet fra en rask forælder, kan det tale for en normal variant, mens mistanken om sygdomsfremkaldende betydning skærpes hvis CNV'en er nyopstået hos fostret. Analyse af forældreblodprøver er også et vigtigt bidrag til rådgivningen om sygdomsfremkaldende CNV'er – dette gælder i særdeleshed for risikovarianter, der er associeret med en relativt mild fænotype, og som ofte kan være arvet fra en forælder. Der er visse forhold, der skal tages højde for i anvendelsen af forældreblodprøver til vurdering af fænotype hos det ventede barn:

- Nedsat penetrans (ikke alle får symptomer), hvilket er velkendt ved flere (potentielt) sygdomsfremkaldende CNV'er (her kaldet risikovarianter)
- Variabel ekspressivitet (berørte får forskellige symptomer - f.eks. lille hovedopfang eller klumpfod)
- Nyopståede CNV'er er ikke nødvendigvis sygdomsfremkaldende, men det taler for at den er betydende
- en CNV kan være associeret med en autosomal recessiv lidelse hos barnet (f.eks. kan en deletion, som erkendes med CMA, udgøre mutationen på den ene allel, mens der findes en mutation på den anden allel, som ikke kan diagnosticeres med pågældende CMA-metode). Disse forhold kan forventes at være berørt i analysesvaret, hvor det vurderes relevant.

### Hvornår skal forældreblodprøverne tages?

Fra uge 19+0 analyseres forældreprøverne som hovedregel sammen med den prænatale prøve. Ved denne gestationsalder bør forældreblodprøver derfor tages samtidig med eller snarest muligt efter den prænatale prøve.

Hvis forældreprøver tages før uge 19 vil de blive opbevaret på den genetiske afdeling og kun blive analyseret ved behov.

### Diagnostisk gevinst ved CMA

De talrige publikationer om prænatal CMA omfatter studier med mange forskellige indikationer for CMA, forskellige array platforme (forskelle i probetyper, antal prober, placering af prober), set up ( $\pm$  forældreprøver,  $\pm$  forudgående aneuploiditest og  $\pm$  konventionel kromosomanalyse), og forskelle i hvad der rapporteres ( $\pm$  risikovarianter). Sammenligning af studierne skal derfor foretages med dette forbehold in mente.

### Generelt

Der foreligger nu flere meta-analyser af det øgede diagnostiske udbytte af CMA sammenlignet med konventionel karyotype<sup>5-8</sup>. Uanset indikation, påvises flere sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser ved CMA.

Callaway et al. sammenlignede CMA med kromosomundersøgelse i 12.362 cases med forskellige indikationer, og fandt submikroskopiske *copy number variations* (CNV) af klinisk betydning hos yderligere 295 (2,4 %) efter normal karyotype<sup>5</sup>. Prævalensen var højest når indikationen var ultralydpåvist føtal misdannelse (6,5 %, 201/3090), men også når indikationen var maternal alder eller anxiety fandtes flere kromosomafvigelser ved CMA, hhv. 1,0 % (50/5108) og 1,1 % (44/4164) efter normal karyotype. Mange af de samme studier indgår også i de nævnte meta-analyser af Grande et al<sup>7</sup> samt de Wit et al<sup>6</sup>. For nylig har Srebniak et al<sup>9</sup> i en meta-analyse vurderet prævalensen af submikroskopiske CNV i en lav-risiko population,

defineret som kvinder der fik lavet en invasiv undersøgelse pga. maternel alder eller bekymring hos forældrene. Udfra de ti største studier, hvori indgik 10.614 fostre, blev der prænatalt påvist en submikroskopisk patogen variant hos 0,84%. Dette fordeler sig som 0,37% med early onset syndromic disorder, 0,30% risikovariant og 0,11% late onset disorder disease. De konkluderer derfor, at når man ser på både mikroskopiske og submikroskopiske anomalier, vil prævalensen være 1:180 for alle gravide kvinder.

I et helt nyt, stort studie fra et enkelt genetisk laboratorium, der anvender SNP array med høj opløsning, har sammenlignet detektionsrate af Clinically Significant Chromosomal Anomalies (CSCA) ved at følge rekommandationerne vedr indikation for CMA fra de videnskabelige selskaber ACOG og SMFM<sup>10</sup>:

1: CMA ved strukturelle misdannelser (n=1475), og

2: *CMA eller Standard Chromosomal Analysis (SCA)* n=1748 ved strukturelt normale fostre –inkluderer dog soft markers.

De fandt at 257 (17,4%) i CMA gruppen havde CSCA, 70 (4,7%) kunne ikke diagnosticeres med SCA.

I *CMA eller SCA* gruppen havde 156 (8,9%) CSCA, 43 (2,5%) kunne ikke diagnosticeres med SCA

Vi har nedenfor gjort rede for evidens/erfaringer ved anvendelse af CMA på forskellige indikationer:

### **Misdannelser**

Siden Hillmans studie i 2011<sup>11</sup> og Wapners studie i 2012<sup>12</sup>, er der publiceret mange enkeltcenter studier omhandlende værdien af CMA ved føtale misdannelser. Disse studier anvender forskellige inklusionskriterier med hensyn til definition af misdannelse (lige fra major til any), om ”bløde” markører blev inddraget som misdannelser, ligesom det også var forskelligt om der var foretaget kromosomundersøgelse/hasteanalyse før CMA undersøgelse.

Der er i stort set alle studier en klar diagnostisk gevinst ved anvendelse af CMA frem for kromosomundersøgelse, hvorfor vi kun refererer til en stor meta-analyse fra 2014 med 18 inkluderede studier, der opdelte resultaterne efter om der var tale om misdannelse i et enkelt organsystem eller i flere organsystemer<sup>6</sup>. Meta-analysen har kun medtaget submikroskopiske patogene CNV, som kan forklare misdannelserne. I 2220 graviditeter med misdannelse i et enkelt organsystem, fandtes patogene CNV hos 5,6 % (95% CI, 4,7-6,6%), og blandt 1139 graviditeter med multiple misdannelser fandtes patogene CNV hos 9,1 % (95% CI, 7,5-10,8%) ud over fund ved kromosomundersøgelse. Der var forskel på prævalensen af patogene CNV afhængigt af hvilket organsystem, der var involveret. Den højeste prævalens fandtes ved føtal muskuloskeletal misdannelse (7,9 %, 24/305) og CNS anomali (6,2 %, 35/563), mens prævalensen var 4,6 % blandt 476 fostre med hjertemisdannelser og normal karyotype.

Et nyligt single center studie<sup>13</sup> viste også en høj incidens af klinisk signifikante CMA anomalier i en population med blandet indikation for undersøgelse (incl. føtale misdannelser). Blandt 1037 fostre med normal karyotype fandt man, at 4,5% af CMA undersøgelserne viste en patogen variant (n=23) eller en sandsynlig patogen variant (n=20).

I et fransk studie<sup>14</sup> af 282 graviditeter, hvoraf 96% blev undersøgt pga. abnorme fund ved ultralydskanning (nakkefold > 3,5mm, føtale malformationer, intrauterin væksthæmning), fandtes 23 abnorme CMA resultater (8,2%), 21 var patogene varianter og to var varianter af ukendt betydning (VOUS). Elleve af disse abnorme CMA fandtes blandt fostre med normal karyotype (diagnostisk gevinst ved CMA 3,9%).

### **Nakkefold $\geq$ 3,5 mm**

En meta-analyse med artikler fra 2009-15, inkluderede 15 studier med fostre med tyk nakkefold (oftest defineret som  $\geq$  3,5 mm) og normal karyotype, der også var undersøgt med CMA<sup>7</sup>. Ved isoleret, tyk

nakkefold, fandtes 4,0 % (95% CI 2,0-7,0%) flere kromosomafvigelser ved CMA, mens dette tal steg til 7,0 % (95% CI 2,0-12,0%) hvis man inkluderede fostre med såvel tyk nakkefold som misdannelser. De hyppigste CNV var 22q11 deletion hhv. duplikation. Den poolede prævalens af VOUS var 1 %. Studierne med isoleret tyk nakkefold indeholdt i alt 1445 cases, mens der var 241 tilfælde af non-isoleret tyk nakkefold. Resultaterne er ikke opgjort efter inddeling af nakkefoldens tykkelse.

I et nyere dansk arbejde med 132 konsekutive cases med isoleret stor NF  $\geq 3,5$  mm fandt man ved CMA en diagnostisk gevinst af patogene CNV med størrelse  $< 10$  MB på 8,9 %<sup>15</sup>.

### Små biometrier

Der er kun publiceret få studier vedrørende CMA-fund ved isolerede små biometrier eller small for gestational (SGA) fostre.

De Wit et al har for nylig publiceret et stort arbejde, hvor de retrospektivt inkluderede 211 cases med SGA (AC  $< 5$  percentilen) uden strukturelle misdannelser<sup>16</sup>. Der udførtes først QFPCR og hvis denne var normal blev der tilbudt SNP-array. Der var 158 cases uden andre UL fund og 53 cases med SGA og non-strukturelle UL fund (single umbilical artery, echogenic bowel, pyelectasis, shortened long bones, echogenic cardiac focus, choroid plexus cysts or abnormal amniotic fluid). De fandt i alt 7 abnorme karyotyper i kohorten (3,3 % (7/211)), heraf 4 med trisomi 21 og 1 med triploidi. Der var 2 cases hvor SNP array detekterede en risikovariant (en med en 22q11 duplikation nedarvet fra mor, og en med en 15q11 mikrodeletion nedarvet fra far). Den diagnostiske gevinst ved SNP array var således 0,6 % (1/158) i gruppen med SGA uden andre UL fund og 1,9 % (1/53) i gruppen med SGA og fund af bløde markører. Studiet er fra Holland, hvor kun ca. 25 % af alle gravide får foretaget en første trimester risikovurdering, med stor (15-40 %) regional variation, hvorfor populationen ikke er helt sammenlignelig med den danske.

Ved isoleret SGA og normal konventionel karyotype fandt Shaffer et al sygdomsfremkaldende kromosomafvigelse ved CMA hos 2,7 % (2/74)<sup>17</sup>.

Shaffer et al inkluderede i deres store arbejde fra 2012 11 cases med isoleret fund af korte røknogler og normal konventionel karyotype. De fandt en case med abnorm CMA (9,1 % (1/11))<sup>18</sup>.

Ved isoleret mikrocefali ( $< -2$  SD) fandt Shaffer et al. abnorm array hos 3,1 % (1/32), og hos 20 % (1/5) ved mikrocefali sammen med andre misdannelser.

### Risiko større end 1:300 ved kombineret første trimester risikovurdering

Der er et begrænset antal studier, der belyser den diagnostiske gevinst ved CMA frem for kromosomundersøgelse alene på indikationen: forøget 1.trimester risiko. Van Opstal estimerer sandsynligheden for patogen CNV ved forøget risiko til at være 0,7 % og sandsynligheden for at finde en risikovariant til at være 1,4%, ved anvendelse af CMA analyse med en lavere opløsning/følsomhed end hvad der normalt udbydes i Danmark<sup>19</sup>. Den generelle forekomst af patogene CNV'er blandt fostre uden klinisk indikation for invasiv prøve er tidligere estimeret til 0,5-0,7 %<sup>8 17 18 20</sup>. Dog har disse kvinder typisk delmængder af de 4 parametre der indgår i risikovurderingen: alder, nakkefold og biokemiske parametre. Baggrundsbefolkningens risiko er således uklart defineret men *estimeres til* omkring 0,5-0,7 % for patogen CNV.

Et nyligt dansk arbejde<sup>21</sup> sammenlignede karyotype med CMA blandt 575 kvinder med risiko større end 1:300 ved første trimester screening efter eksklusion af graviditeter, hvor fosterets nakkefold målte mere end 3,5 mm. Man fandt et abnormt resultat hos 8,9% ved anvendelse af CMA. Hvis almindelig karyotypebetemmelse havde været anvendt i populationen havde kun 6,8% fået reporteret et abnormt resultat. De patogene CMA varianter fandtes overvejende blandt kvinder med risiko mellem 1:100 og 1:300, hvilket understreger, hvor vanskeligt det er at vælge et cut-off for invasiv undersøgelse, og overvejelser omkring NIPT som alternativ til invasiv diagnostik kræver grundig information af de gravide.



Det har i forbindelse med udarbejdelse af denne guideline været muligt at samle data fra 3 klinisk genetiske afdelinger i Danmark vedr. prænatale CMA-undersøgelser på indikationen høj risiko uden samtidig fund af misdannelser eller tyk nakkefold. En stor del af disse data indgår i en af de ovenstående artikler<sup>19</sup>.

Disse data bekræfter dels det forventede øgede diagnostiske udbytte ved anvendelse på eksisterende indikationer, men viser også et øget diagnostisk udbytte ved anvendelse i en dansk population på indikationen: øget risiko, uden samtidige abnorme UL-fund, se tabel 1-3 i appendix 1.

Af 909 undersøgte med isoleret høj risiko (uden abnorme UL-fund) påvistes således sikkert patogene submikroskopiske CNV'er hos 10/909 (1,1 %), og risikovarianter hos 9/909 (1,0%) dvs. samlet 2,1 % CNV'er. Den diagnostiske gevinst er dermed lidt større end svarende til baggrundsbefolkningen ved at tilbyde CMA til denne gruppe.

Srebniak argumenterer da også for, at det er bemærkelsesværdigt, at man i en kontekst, hvor der tilbydes invasiv diagnostik ved en risiko for trisomi 21 på 1:300 eller derover fortsat diskuterer hvorvidt man skal anvende CMA-analyse med en diagnostisk gevinst for sikker patogen aberration hos 1:150 (danske tal: 1:91/1,1%) eller ej<sup>8</sup>. Dog er det vigtigt at være opmærksom på, at der ud over sikkert patogene CNV'er også påvises risikovarianter (susceptibility loci) hos 1% (danske tal), med en sygdomspenetrans på 15-50, hvor vi ikke kan forudsige betydningen for det enkelte foster.

### Enkeltkriterier

I forbindelse med revision af Sundhedsstyrelsens retningslinjer for fosterdiagnostik har man inkluderet en række såkaldte enkeltkriterier for tilbud om invasiv diagnostik:

- Abnorm biokemi (PAPP-A eller frit  $\beta$ -hCG  $<0,2$  MoM, eller frit  $\beta$ -hCG  $\geq 5,0$  MoM)
- Maternel alder  $\geq 45$  år

Baggrunden er at man i et dansk arbejde med 200.000 gravide der havde gennemgået 1. trimester UL-skanning og kombineret risikovurdering påviste disse enkeltkriterier som risikofaktorer for atypiske patologiske kromosomanomalier (strukturelle kromosomanomalier, fx ubalancerede translokationer, deletioner og duplikationer), også i de få tilfælde hvor Down-risikoen var mindre end 1:300<sup>22</sup>.

Prævalensen af atypiske kromosomanomalier var op til 7%, størst ved biokemiske MoM-værdier  $<0,2$  MoM. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor at gravide ved påvisning af enkeltkriterier tilbydes invasiv diagnostik, uanset Down-risiko<sup>23</sup>.

### Uforklarlig intrauterin-, intrapartum-, eller neonatal død

Der henvises til Sandbjerg Guideline 2014<sup>24</sup>: Såfremt man ved obduktion ikke påviser viser en oplagt (ikke-genetisk) dødsårsag, bør CMA udføres på væv fra fostret (muskelvæv, hud, achillessene eller brusk), og hvis dette ikke er tilgængeligt/muligt da fostervand eller helt tertiært placenta.

En stor amerikansk undersøgelse af 532 dødfødte børn viste at CMA påviste 42 % flere kromosomafvigelser end standard kromosomundersøgelse blandt alle børn, og at andelen steg til 54 % når børnene havde en eller flere misdannelser<sup>25</sup>. En canadisk undersøgelse af spontane aborter og intrauterin fosterdød (gestationsuge 6-40) viste kromosomafvigelser hos 12,8 % (64/499) og en samlet detektionsrate, som var størst tidligt i graviditeten<sup>26</sup>. For fostre med normal karyotype og submikroskopiske kromosomafvigelser (6,9%, 20/288) afgang detektionsraten ikke signifikant af gestationsalderen.

### Indikationer for CMA

Af ovenstående fremgår at uanset indikation, påvises flere sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser ved CMA. Den diagnostiske gevinst (gain) i forhold til standard kromosomundersøgelse vil afhænge af

indikationen.

Alle der får lavet invasiv test skal derfor tilbydes CMA, uanset indikationen. I nogle tilfælde vil en anden analyse være den primære (fx undersøgelse for monogen lidelse), og i disse tilfælde vil tilbuddet om CMA være som supplerende analyse.

### Præ-test information / rådgivning

CMA er en meget sensitiv analyse med øget mulighed for at detektere små kromosom-ubalancer. Metoden kræver derfor grundig information af forældrene før og efter analysen.

Der bør forud for prøven informeres om

- Hvad CMA kan – og ikke kan påvise (fordele og begrænsninger)
- I hvilke situationer forældreblodprøver analyseres (5-10% af undersøgelserne)
- Procedure for svar og forventet svartid
- Mulige resultater af undersøgelsen (se nedenfor)

Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for fosterdiagnostik (2017) – herunder overvejelser om parrets ret til *ikke at vide* <sup>23</sup>.

### Mulige undersøgelsesresultater ved CMA

- Patogen variant (alternativ formulering: klinisk betydende eller sygdomsfremkaldende)
- Sandsynligvis patogen variant (alternativ formulering: sandsynligvis klinisk betydende eller sygdomsfremkaldende)
- Risikovariant
- Øvrige tilfældighedsfund (f.eks. CNV af betydning for sent indsættende sygdom, anlægsbærer for en hyppig autosomal recessiv sygdom eller pigefoster, som er bærer af en X-bunden recessiv sygdom)
- Variant af ukendt betydning
- Normalt resultat
- Analysen kan ikke gennemføres pga. tekniske vanskeligheder (f.eks. for lidt væv eller dårlig kvalitet af oprenset DNA)

### Post-test information / rådgivning

- Ved normalt undersøgelsesresultat vil svar-afgivelse og videre plan for graviditeten oftest kunne varetages af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling.
- Ved abnormt resultat med kendt betydning for føtal sygdom, foretages svarafgivelsen af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling som kan henvise akut til en klinisk genetiker, eller patienten kan rådgives i fællesskab af føtalmediciner og klinisk genetiker.
- Ved abnorme fund med usikker betydning eller abnorme fund uden relation til indikation for undersøgelsen bør forældrene henvises til genetisk rådgivning hos en genetiker, eller rådgives i fællesskab af føtalmediciner og klinisk genetiker.

Det Ethiske Råd har i 2009 udgivet en rapport om fremtidens fosterdiagnostik <sup>27</sup>, og i 2012 udgivet en baggrundsrapport og en anbefaling om etiske dilemmaer ved genom-undersøgelser <sup>28 29</sup>. I rapporten fremhæves det, at dansk lovgivning stiller krav om, at der indhentes et informeret samtykke forud for igangsættelsen af genom-undersøgelser. Det fremhæves endvidere at patienters ønsker vedrørende

tilbage melding om tilfældighedsfund altid bør afklares i sammenhæng med det informerede samtykke, *før* undersøgelsen indledes.

Det vil derfor være vigtigt at der udarbejdes lokal vejledning/instruks i arbejdsgange, der sikrer at parret får information på det detaljeringsniveau de ønsker

I sjældne tilfælde kan man ved prænatal CMA få oplysninger om mulig sygdomsdisposition hos fostret eller forældrene, som ikke relaterer sig til indikationen for undersøgelsen f.eks. disposition til cancer eller andre "late onset" sygdomme, såkaldte tilfældighedsfund. I disse tilfælde vil det ifølge rapporten altid bero på et lægeligt skøn om patientens ret til "ikke at vide" skal respekteres. Lægen har dog som hovedregel pligt til at informere hvis *alle* af følgende kriterier er opfyldt:

- Der er tale om en alvorlig sygdom,
- Der foreligger en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen,
- De tests, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre,
- Sygdommen i væsentlig grad kan forebygges eller behandles.

Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for fosterdiagnostik, udgivet primo 2017<sup>23</sup>.

### **Registrering i Astraia**

Under 'Diverse prænatale undersøgelser', og 'Føtal' findes feltet "Karyotype"

Herunder skal man ved CMA resultat afkrydse at der er tale om Mikroarray (se screendump nedenfor)

Man bør skrive (kan oftest gøres som copy-paste) selve CMA analyseresultatet fra det genetiske svar i Astraia's felt "CMA resultat"

CMA resultatet kan f.eks. have følgende format: arr[hg19] (1-22)x2,(XY)x1 = normal CMA, dreng

Et abnormt svar kan se således ud: arr[hg19] 7q34q36.3 (140306268-159118566)x1 = deletion sv til kromosom 7q

Det er især vigtigt at skrive hele tekststrengen ind *på alle abnorme svar*, da denne også angiver brudpunkter, der er af vigtighed for fortolkning af svaret

Man kan også angive CMA-type (feks array-CGH, SNP-array mfl) og klassifikation af CMA-resultatet - der arbejdes på at udarbejde en fælles dansk drop-down vedr. denne klassifikation.

**HUSK at udfylde karyotype, også ved udelukkende CMA-undersøgelse**

**Resultatet af CMA undersøgelsen skrives her**

### Vedr. Karyotype

Det er også vigtigt at registrere i drop-down "Karyotype" om karyotypen er normal eller abnorm, også i de tilfælde hvor karyotypen er lavet alene som CMA, der erstatter en karyotype/kromosomundersøgelse. Dette er af stor betydning for f.eks. 1. trimester audit, genberegning af risiko efter tidligere graviditeter mm.

### Referencer

1. Ekelund C, Fagerberg C, Kjærgaard S, et al. FøtoSandbjerg Guideline 2013: Prænatal array-CGH (Comparativ Genomisk Hybridisering): DFMS; 2013 [Available from: <http://www.dfms.dk/images/Guidelines/PrÅnatal-Array-CGH-guideline-2013-enderlige-160113.pdf>].
2. Brady PD, Vermeesch JR. Genomic microarrays: a technology overview. *Prenat Diagn* 2012;32(4):336-43. doi: 10.1002/pd.2933
3. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, et al. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 2012;33(6):906-15. doi: 10.1002/humu.22076
4. Engelbrechtsen L, Brondum-Nielsen K, Ekelund C, et al. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(5):530-5. doi: 10.1002/uog.12460
5. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, et al. 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(12):1119-23. doi: 10.1002/pd.4209
6. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, et al. 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(2):139-46. doi: 10.1002/uog.12575
7. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(6):650-8. doi: 10.1002/uog.14880
8. Srebniak MI, Govaerts LC, Diderich KE, et al. Is prenatal cytogenetic diagnosis with genomic array indicated in pregnancies at risk for a molecular or metabolic disorder? *Genet Med* 2016;18(4):307-8. doi: 10.1038/gim.2015.95
9. Srebniak MI, Joosten M, Knapen M, et al. Frequency of submicroscopic chromosome aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosome aberrations: a systematic review of literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 doi: 10.1002/uog.17533
10. Hay SB, Sahoo T, Travis MK, et al. ACOG and SMFM Guidelines for Prenatal Diagnosis: Is Karyotyping Really Sufficient? *Prenat Diagn* 2018;19. doi: 10.1002/pd.5212 [published Online First: 09/01/2018]

11. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, 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(1):6-14. doi: 10.1002/uog.7754
12. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175-84. doi: 10.1056/NEJMoa1203382
13. Shani H, Goldwasser T, Keating J, et al. Chromosomal abnormalities not currently detected by cell-free fetal DNA: a retrospective analysis at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):729 e1-29 e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.025
14. Pons L, Till M, Alix E, et al. Prenatal microarray comparative genomic hybridization: Experience from the two first years of activity at the Lyon university-hospital. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(3):275-83. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.11.004
15. Lund IC, Christensen R, Petersen OB, et al. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):95-100. doi: 10.1002/uog.14726
16. De Wit MC, Srebniak MI, Joosten M, et al. Prenatal and postnatal findings in small for gestational age fetuses without structural ultrasound anomalies at 18-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 doi: 10.1002/uog.15949
17. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012;32(10):986-95. doi: 10.1002/pd.3943
18. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn* 2012;32(10):976-85. doi: 10.1002/pd.3945
19. Van Opstal D, de Vries F, Govaerts L, et al. Benefits and burdens of using a SNP array in pregnancies at increased risk for the common aneuploidies. *Hum Mutat* 2015;36(3):319-26. doi: 10.1002/humu.22742
20. Srebniak MI, Diderich KE, Joosten M, et al. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *Eur J Hum Genet* 2016;24(5):645-51. doi: 10.1038/ejhg.2015.193
21. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, et al. Chromosomal microarray as a primary diagnostic genomic tool for pregnancies defined as being at increased risk within a population based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 doi: 10.1002/uog.17548
22. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, et al. 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(3):265-71. doi: 10.1002/uog.13270
23. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik- prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik,. 2017. <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/graviditet-og-foedsel/~media/DF9E4D6167154966800B7ACC8B7F2B59.ashx>.
24. Maroun LL, Ramsing M, Jørgensen M, et al. Sandbjerg Guideline: Intrauterin fosterdød (IUFD) 2014. Ætiologi, undersøgelsesprogram og klassifikation 2014 [Available from: <http://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7748e4b0d969a4f6cf10/546e7745e4b0d969a4f6cc35/1393874573000/IUFD-20141.pdf?format=original>].
25. Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185-93. doi: 10.1056/NEJMoa1201569
26. Rosenfeld JA, Tucker ME, Escobar LF, et al. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):478-86. doi: 10.1002/uog.14866
27. Det\_Etiske\_Raad. Fremtidens Fosterdiagnostik: Det Etiske Raad; 2009 [Available from: <http://www.etiskraad.dk/~media/Etisk-Raad/Etiske-Temaer/Abort-og-fosterdiagnostik/Publikationer/Fremtidens-fosterdiagnostik-2009.pdf>].
28. Det\_Etiske\_Raad. Det Etiske Råds udtalelse om genom-undersøgelser København: Det Etiske Raad; 2012 [Available from: <http://www.etiskraad.dk/~media/Etisk-Raad/Etiske-Temaer/Genteknologi/Publikationer/Det-Etiske-Raads-udtalelse-om-genom-undersoegelser.pdf>].
29. Det\_Etiske\_Raad. Genom-undersøgelser - Etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrugeren København: Det Etiske Raad; 2012 [Available from: <http://www.etiskraad.dk/~media/Etisk-Raad/Etiske-Temaer/Genteknologi/Publikationer/Baggrundsrapport-om-genom-undersoegelser.pdf>].

**Appendiks 1. Danske prænatale CMA-resultater fra de afdelinger, der udfører CMA også på indikationen høj risiko uden abnorme UL-fund**

Indikation	Antal	Aneuploidi			Aneupl. %	CI
		Trisomi 13/18/21 +mosaik	Køns Kromosomer +mosaik	Andre +mosaik		
Misdannelser	1210	25	13	17	4,5	
Nakkefold ≥ 3,5mm	311	7	10	1	5,8	
T21risiko ≥ 1:300						
Data fra AUH	575	22	6	8	6,3	4.6-8.5
Data fra DUH	98	0	1	3	4,1	
Data fra Vejle	236	5	1	0	2,5	
Kumulerede data	909	27	8	11	4,3	

Tabel 1

Indikation	Antal	Patogene CNV			Patogen %	CI
		Patogen	Risiko variant	Sandsynligvis patogen		
Misdannelser	1210	57	15	15	7,2	5.9-8.9
Nakkefold ≥ 3,5mm	311	22	3	1	8,4	5.8-11.8
T21risiko ≥ 1:300						
Data fra AUH	575	9	6	2	3,0	1.9-4.5
Data fra DUH	98	2	1	0	3,1	
Data fra Vejle	236	5	2	0	3,0	
Kumulerede data	909	16	9	2	3,0	2.1-4.3

Tabel 2

Kommentar til tabel 2: indeholder både mikroskopisk synlige og submikroskopiske CNV'er.

Af de 27 abnorme svar, ville 8/909 (0,9 %) formentligt kunne påvises med standard (cytogenetisk)

kromosomundersøgelse, dvs. der er påvist 19/909 (2,1 %) submikroskopiske patogener /

risikovarianter/sandsynligvis patogener CNV'er. 9 af de 19 submikroskopiske patogener CNV'er er risikovarianter.

Indikation	Antal	VOUS	Tilfældighedsfund		VOUS %	Tilfældighedsfund %
			Andet	Andet		
Misdannelser	1210	2	7	1	0,17	0,58
Nakkefold ≥ 3,5mm	311	1	3	4	0,32	0,96
T21risiko ≥ 1:300						
Data fra AUH	575	1	5	2	0,17	0,87
Data fra DUH	98	0	0	0	0,00	0,00
Data fra Vejle	236	0	0	0	0,00	0,00
Kumulerede data	909	1	5	2	0,11	0,55

Tabel 3

## Appendiks 2. Conflict of Interest erklæringer

### a. Fra forfatterne.



### Interesseerklæring Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Charlotte Ekelund
1.2	Arbejdsplads	Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

d.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Olav Bjørn Petersen
1.2	Arbejdsplads	Ultralydafsnittet, Afd for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Ann Tabor
1.2	Arbejdsplads	Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Ida Vogel
1.2	Arbejdsplads	Klinisk genetisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Lene Sperling
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

b.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Iben Bache
1.2	Arbejdsplads	Klinisk Genetisk klinik, Rigshospitalet
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

b.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Eva Hoseth
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Christina Fagerberg
1.2	Arbejdsplads	Klinisk genetisk afdeling, Odense Universitetshospital
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Lillian Skibsted
1.2	Arbejdsplads	Sjællands Universitetshospital, Roskilde
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Lone Nørgaard
1.2	Arbejdsplads	Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet
1.3	Post / udvalg	Guideline om prænatal kromosomal mikroarray

a.

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde i bestyrelsen	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	x	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



a. Fra reviewers.



### **Appendiks 3. Søgeprofiler**

#### **Søgeprotokol:**

Generel søgning i Pubmed og Embase, MESH: Genetic techniques; chromosome microarray

Pregnancy outcome(s) AND Chromosome microarray

Prenatal chromosome microarray

Indications for prenatal chromosome microarray

#### Appendiks 4.

Tabel over de vigtigste arbejder, der ligger til grund for guideline

	Objective	Indications	Study type	Study size	Results	Conclusion
Hay, SB et al 2018	To assess the detection rate of Clinically Significant Chromosomal Anomalies (CSCA) when offering CMA in all indications, or following ASOG and SMFM guidelines regarding indications for CMA or standard chromosomal analysis (SCA)	CMA group: One or more fetal structural anomaly on ULS SCA group: Structurally normal on ULS (AMA, abnormal BC, Family Hx, Soft markers)	Prospective cohort study from a single genetic lab All CMA performed as SNP-array	3234 consecutive, ongoing pregnancies w/living fetus. 3223 (99,7%) were analyzed by CMA	CMA group: 1475 cases (45,8%) Remaining 1748 (54,2%) in CMA or SCA group  In the CMA group, 257 (17,4%) had a Significant Chromosomal Anomalies (CSCA) 70 (4,7%) were not detectable by SCA  In the CMA or SCA group, 156 (8,9%) had a CSCA 43 (2,5%) were not detectable by SCA	This study suggests that 2.5% of patients will have a CSCA that may be missed if the guidelines continue to suggest that CMA and karyotyping have equivalent diagnostic value for patients without a fetal structural abnormality.
Srebniak MI et al 2017	To assess whether CMA is of additional value in low-risk pregnancies	Advanced maternal age or parental anxiety	Meta-analysis	10,614 fetuses from 10 studies	In 0.37% an early onset syndromic disorder was found, in 0.30% a susceptibility CNV and in 0.11% a late onset disease. The prevalence of early onset syndromic disorders due to a submicroscopic aberration was 1:270.	A significant proportion of fetuses in a general pregnant population carry a submicroscopic pathogenic CNV.
Vogel I et al 2017	To evaluate the impact of using CMA for all women at increased risk ( $\geq 1:300$ ) at combined first trimester screening	Increased risk at combined first trimester screening. Women were excluded if fetal nuchal translucency was $> 3.5$ mm	Prospective cohort study	575 consecutive pregnancies	22 cases of trisomy 21, 18 or 13 were detected as well as 14 other cases of aneuploidy (6.2% in all). In addition 15 cases (2.6%) with pathogenic or likely pathogenic CNV were detected.	Using CMA would increase the detection rate of chromosomal abnormalities from 6.8% (traditional karyotype) to 8.9%. Pathogenic CNVs were more prevalent in women with a first trimester risk between 1:100 and 1:300.
Pons L et al 2017	To describe how aCGH has shifted to become a prenatal diagnosis tool at the Lyon university hospital	249 (96%) of cases had an abnormal ultrasound	Retrospective cohort study	260 CMA were done in parallel with karyotype	23 CMA results were abnormal (8.8%) Among the fetuses with normal karyotype, 11 had abnormal CMA results (4.2%)	Transferring aCGH to a prenatal diagnosis has increased the detection rate of chromosomal abnormalities by 4.2% compared to the single karyotype
Shani H et al 2016	To investigate the chromosomal abnormalities that would not be detected by cell-free DNA in a single medical center	401 aCGH tests were performed in fetuses with malformations, the others for mixed indications	Retrospective cohort study	1,037 cases had CMA among a total of 3,182 consecutive procedures	100 aCGH results were abnormal. In 47 cases with normal karyotype, CMA was abnormal: 20 considered pathogenic and 23 likely pathogenic	Results confirm a high incidence of clinically significant CMA abnormalities of 4.5%

Srebniak MI et al 2016	To study the prevalence and nature of pathogenic array findings and to evaluate the diagnostic value of prenatal genomic array testing in a large cohort of fetuses with ultrasound abnormalities.	Ultrasound abnormalities	Cohort study	<b>1,033</b> cases (no cases with T21, T13, T18 or triploidy)	In 7.4% of the fetuses a pathogenic chromosome abnormality was detected by genomic SNP array:	Results confirm that a genomic SNP array should be the preferred first-tier technique to detect causative chromosome aberrations in fetuses with ultrasound anomalies.
Grande M et al 2015	To estimate the incremental yield of detecting copy number variants (CNVs) by genomic microarray over karyotyping in fetuses with increased nuchal translucency diagnosed by first-trimester ultrasound.	Increased NT (> 3.0-3.5mm)	Systematic review and metaanalysis	<b>1,403</b> isolated increased NT <b>251</b> with increased NT and associated ultrasound anomalies	Stratified analysis of microarray results demonstrated a 4.0% incremental yield in cases of isolated NT and 7.0% when other malformations were present.	The use of genomic microarray provides a 5.0% incremental yield of detecting CNVs in fetuses with increased NT and normal karyotype.
Van Opstal et al 2014	To demonstrate the usefulness of microarray testing in prenatal diagnosis based on our laboratory experience	Advanced maternal age (AMA) Abnormal first trimester screening (NF < 3,5 mm) (aFTS)	Cohort study	<b>624</b> AMA <b>530</b> aFTS	Additional detection of submicroscopic chromosome aberrations that are not detectable with karyotyping 2.1 % in AMA 1.9% aFTS	Based on our results, we believe if invasive testing is performed, SNP array should be the preferred cytogenetic technique irrespective of the indication.
de Wit MC et al 2014	To establish the prevalence of submicroscopic genetic copy number variants (CNVs) in fetuses with a structural ultrasound anomaly (restricted to one anatomical system) and a normal karyotype.	Fetal structural abnormality	Systematic review and metaanalysis	<b>2,220</b> fetuses with one anomaly <b>1,139</b> fetuses with multiple anomalies	Fetuses with an ultrasound anomaly restricted to one anatomical system had a 3.1–7.9% chance of carrying a causative submicroscopic CNV, depending on the anatomical system affected. This chance increased to 9.1% for fetuses with multiple ultrasound anomalies.	Genomic microarray should be performed in fetuses with both isolated and multiple ultrasound anomalies.
Callaway JL et al 2013	To determine the underlying rate of copy number changes with associated clinical significance that can be detected by microarrays in the prenatal diagnostic setting with normal conventional karyotype.	Abnormal ultrasound, advanced maternal age and "others"	Systematic review and metaanalysis	<b>12,362</b> cases	Overall 2,4% had clinical significant copy number changes. The proportion was 6,5% in cases with an abnormal ultrasound, 1% in cases with advanced maternal age and 1.1% for other ascertainment (e.g. parental anxiety and abnormal serum screening result).	Microarray technology should be the frontline prenatal test in the presence of a fetal structural abnormality. The data provide support to the notion that microarrays should be the frontline test for all prenatal diagnoses regardless of ascertainment category.
Wapner RJ et	To evaluate the accuracy,	-Advanced	Randomised	<b>4,406</b>	In samples from fetuses with suspected growth or	In the context of prenatal diagnostic

al 2012	efficacy, and incremental yield of chromosomal microarray analysis as compared with karyotyping for routine prenatal diagnosis.	maternal age -a positive aneuploidy screening result -structural anomalies	study		structural anomalies, 45 of the 755 (6.0%; 95% CI, 4.5 to 7.9) had clinically relevant findings on microarray that were not found on karyotyping. A total of 34 (1,7%) of the 1966 women with advanced maternal age and 12 (1,6%) of the 729 women who tested positive on Down's syndrome screening had a normal karyotype and a clinically relevant finding on microarray.	testing, chromosomal microarray analysis identified additional, clinically significant cytogenetic information as compared with karyotyping and was equally efficacious in identifying aneuploidies and unbalanced rearrangements but did not identify balanced translocations and triploidies.
Shaffer LG et al 2012	To demonstrate the usefulness of microarray testing in prenatal diagnosis.	Various	Cohort study	3,856	Overall the detection rate of significant array results was 5.3%. Abnormal ultrasound:6.6% Soft markers:2.6% Abnormal serum screening: 5.2% Advanced maternal age: 0.3%	Microarray analysis has advantages over conventional cytogenetics, including the ability to more precisely characterize CNAs associated with abnormal karyotypes. Moreover, a significant proportion of cases studied by array will show a clinically significant CNA even with apparently normal karyotypes
Hillman SC et al 2011	To determine whether array CGH testing in the prenatal population provides diagnostic information over conventional karyotyping.	maternal anxiety, high risk on screening serum for Down syndrome and/or structural abnormality on ultrasound scan	Systematic review and metaanalysis	Not reported	Array CGH detected 3.6% (95% CI, 1.5–8.5) additional genomic imbalances when conventional karyotyping was 'normal', regardless of referral indication. This increased to 5.2% (95% CI, 1.9–13.9) more than karyotyping when the referral indication was a structural malformation on ultrasound.	There appears to be an increased detection rate of chromosomal imbalances, compared with conventional karyotyping, when array CGH techniques are employed in the prenatal population. However, some are copy number imbalances that are not clinically significant. This carries implications for prenatal counseling and maternal anxiety.

## **Appendiks 5. Patientinformation vedrørende Kromosomal mikroarray analyse**

Vi har ikke udarbejdet en fælles, national patientvejledning vedr. anvendelse af prænatal CMA, men har her indsat patientinformationerne/link fra de klinisk-genetiske afdelinger:

### **Klinisk genetisk afdeling, Aarhus Universitetshospital:**

#### **Udvidet kromosom-analyse af fosteret - Klinisk Genetisk Afdeling**

Kromosomal Mikro-Array tilbydes ved øget risiko for visse kromosom-sygdomme - Trisomi 21 (Downs Syndrom), Trisomi 18 (Edwards Syndrom), Trisomi 13 (Patau Syndrom), samt ved stor nakkefold hos fosteret eller ved fund af fostermisdannelser ved ultralydsscanning.

#### *Hvad er gener og kromosomer?*

Kromosomer indeholder alle mennesket 20.000 gener. Generne bestemmer de arvelige egenskaber. Mennesket har 2 kopier af alle 20.000 gener - en kopi nedarves fra mor og en fra far. De 20.000 gener er kroppens ”opskrift” eller arvelige egenskaber, som fortæller cellen - og kroppen, hvordan den skal udvikle sig og fungere.

#### *Hvad er en udvidet kromosomanalyse?*

Undersøgelsen checker, om der er færre eller flere kopier end de normale 2 kopier af alle fostrets gener. Analysen kan hermed påvise et stort antal sygdomme, som medfører alvorlig udviklingshæmning og/eller fysisk handicap.

#### *Hvorfor skal der sommetider tages blodprøver fra forældrene?*

I nogle tilfælde finder vi variationer som vi endnu ikke kender betydningen af.

I sådanne tilfælde undersøger vi, om variationen også findes hos en af forældrene.

Hvis en kromosomvariation med ukendt betydning er nedarvet fra en rask far eller mor, er der højst sandsynligt tale om en normal variation, som ikke forårsager sygdom.

Hvis der ikke påvises kromosomafvigelse hos fosteret, undersøger vi ikke forældreblodprøverne. Hvis vi indsamler blodprøver fra jer, så er det for at spare tid.

#### *Hvad er fordelene ved den udvidede kromosomanalyse: Kromosomal Mikro-Array?*

Analysen kan vise, om en forandring set på ultralydsscanningen er en del af en kromosomsygdom.

Analysen kan hjælpe os, når vi skal rådgive jer om resten af graviditeten, og evt. om vi skal tage særlige hensyn til barnet efter fødslen.

#### *Er der begrænsninger ved den udvidede kromosomanalyse?*

Ikke alle kromosomsygdomme kan ses med Kromosomal Mikro-Array.

F.eks. kan metoden ikke opdage helt små ændringer i gener, som kan give sygdom.

Et normalt resultat af analysen udelukker derfor ikke 100%, at fosteret kan have en genfejl.

#### *Hvilke svar kan den udvidede kromosomanalyse give?*

Normalt resultat (>90 %)

Kromosomforandring, som er årsag til sygdom hos fosteret (5-10 %)

Kromosomforandring med ukendt betydning.

Dette betyder, at vi med vores nuværende lægefaglige viden ikke med sikkerhed kan sige, om afvigelsen har betydning eller ej (ca. 1 %).

Kromosomforandring med *anden betydning*

Det vil sige en kendt betydning som ikke har noget at gøre med det, der er påvist ved ultralydsscanningen af fosteret, men som øger risikoen for en sygdom (f.eks. autisme mm) (ca. 0,1 %).

*Hvornår får du svar på prøven?*

Når prøven er taget, bliver den sendt til Klinisk Genetisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital.

De fleste svar er klar inden for 10 hverdage. I nogle tilfælde modtager vi et foreløbigt svar efter ca. 3-4 hverdage. Nogle gange kan svartiden af tekniske grunde være forlænget over 10 hverdage.

Du bliver kontaktet af personalet fra afdelingen, hvor prøven blev udtaget, så snart de modtager svar.

Link til ovenstående:

[http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/klinisk-genetisk-afdeling/din-prove-til-undersogelse-i-afdelingen/baby-pa-vej/kga\\_udvidet-kromosomundersogelse/](http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/klinisk-genetisk-afdeling/din-prove-til-undersogelse-i-afdelingen/baby-pa-vej/kga_udvidet-kromosomundersogelse/)

### **Klinisk Genetisk klinik, Rigshospitalet:**

#### **Udvidet kromosomanalyse af fosteret: array CGH - array komparativ genomisk hybridisering**

I er blevet tilbudt at få foretaget en udvidet kromosomanalyse af jeres foster. Denne pjece er skrevet for at informere om analysen.

*Hvad er en udvidet kromosomanalyse?*

Den udvidede kromosomanalyse kan undersøge kromosomerne meget mere detaljeret, end man kan med den almindelige kromosomanalyse. Analysen undersøger et meget stort antal områder af fosterets kromosomer for, om mængden af kromosommateriale er normalt, eller om der er for lidt eller for meget.

*Hvad undersøger analysen for?*

Analysen undersøger for et stort antal alvorlige kromosomsygdomme, inklusive de såkaldte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer, som ikke kan ses ved den almindelige kromosomundersøgelse. Man ved, at sådanne kromosomafvigelser ofte medfører mentalt og/eller fysisk handicap.

*Hvad er fordelene ved analysen?*

Hvis der ved ultralydskanning af fosteret er påvist en afvigelse, kan den udvidede kromosomanalyse i nogle tilfælde vise årsagen. Resultatet af analysen kan inddrages, når I træffer beslutning om graviditeten, eller være vejledende for behandlingen af barnet.

*Hvad er begrænsningerne ved analysen?*

En del af de syndromer, der testes for, kan opstå på flere måder, men den udvidede kromosomanalyse kan ikke påvise dem alle. Et normalt resultat af analysen udelukker derfor ikke, at fosteret kan have en genfejl.

*Hvorfor skal I evt. have taget blodprøve?*

Da den udvidede kromosomanalyse er relativ ny, kan den i sjældne tilfælde vise afvigelser, som man endnu ikke kender betydningen af. I nogle tilfælde undersøger vi, om afvigelsen også er til stede hos én af jer. Hvis en kromosomafvigelse af ukendt betydning er nedarvet fra en rask person, er den mest sandsynligt en normal

variant. Vi foretager ikke en fuld analyse af jeres blodprøver, men undersøger kun for evt. kromosomafvigelse påvist hos fosteret.

*Hvilket resultat kan den udvidede kromosomanalyse give?*

- Normal (ca. 90%)
- Kromosomafvigelse, som er årsag til sygdom hos fosteret (5-10%)
- Kromosomafvigelse med ukendt betydning (ca. 1%)
- Kromosomafvigelse med anden betydning (ca. 0,5%) dvs. kendt betydning, der ikke kan forklare en evt. ultralydpåvist afvigelse hos fosteret, men som f.eks. øger risikoen for en sygdom senere i livet.

*Hvor lang tid tager analysen?*

Resultatet er klar indenfor 10 hverdage.

*Hvordan får jeg svar på analysen?*

I bliver orienteret om resultatet af afdelingen, som har taget moderkage- eller fostervandsprøven. Der er naturligvis mulighed for at komme til samtale.

*Har I flere spørgsmål om den udvidede kromosomanalyse?*

Kontakt venligst Kromosomlaboratoriet, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, tlf. 35 45 40 51.

### **Klinisk genetisk afdeling, Odense Universitetshospital:**

Til patienter og pårørende: Genetiske undersøgelser i graviditeten

Denne folder henvender sig til dig, der er gravid, og som har fået tilbudt en genetisk undersøgelse i din graviditet. Folderen fortæller om de forskellige genetiske undersøgelser, der idag kan tilbydes gravide. Genetiske undersøgelser i graviditeten foretages på nuværende tidspunkt hovedsageligt på materiale fra moderkage eller fostervand.

#### *Vores arvemasse*

Normalt har mennesket 46 kromosomer i alle sine cellekerner. Hvert kromosom findes i to udgaver – ét fra far og ét fra mor. To af de 46 kromosomer er kønskromosomer: Piger har kønskromosomerne XX, drenge har kønskromosomerne XY. Se figur A og B.

Et kromosom består af en DNA-streng, der er rullet op på en bestemt måde og DNA-strengen består igen af gener, der ligger spredt ud over DNA-strengen som perler på en snor. Se figur C. Mennesket har ca. 22.000 gener fordelt på de 46 kromosomer. Generne er de kodende dele af arvemassen, de koder for proteiner, som har forskellige funktioner i kroppen.

Genetiske sygdomme skyldes fejl i arvemassen – det kan være antallet af



kromosomer (for eksempel Downs syndrom, som skyldes et ekstra kromosom 21 (se figur B), forskellige mikrolektioner, hvor man mangler et stykke af et kromosom/DNA-streng eller ændringer i sammensætningen af basepar i et enkelt gen (se figur C).

#### *Hvilke genetiske undersøgelser kan udføres i en graviditet?*

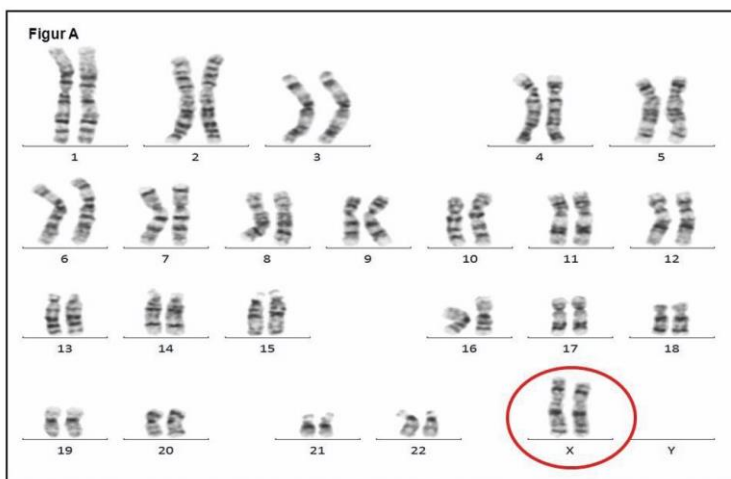
Hvis der vurderes at være en øget risiko for genetisk sygdom hos det barn, du venter, kan du blive tilbudt en genetisk undersøgelse. Der findes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser. Hvilken undersøgelse du bliver tilbudt afhænger af problemstillingen. De hyppigst anvendte genetiske undersøgelser er:

Undersøgelse på blodprøve fra den gravide:

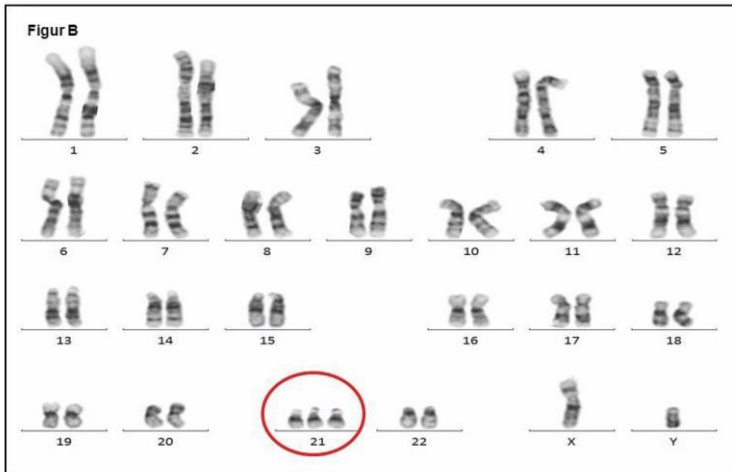
- NIPT

Undersøgelser på moderkageprøve eller fostervandsprøve:

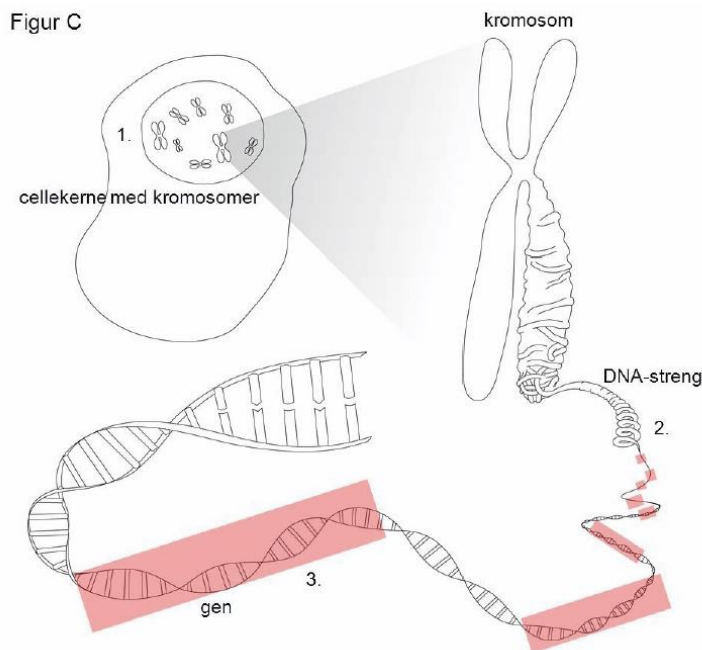
- Hasteundersøgelser for Downs syndrom og enkelte andre kromosomfejl
- Kromosom-mikroarray
- Kromosomundersøgelse
- Undersøgelse for sygdomme i enkeltgener



Figur A: Kromosomsammensætning hos en normal pige (bemærk kønskromosomerne XX).



Figur B: En dreng med Down syndrom (bemærk kønskromosomerne XY og tre kromosom nr. 21).



Figur C: Figuren viser opbygningen af vores arvemasse. I hver cellekerne findes 46 kromosomer. Hvert kromosom består af to helt ens DNA-streng, der er rullet op på en bestemt måde. På hver DNA-streng findes mange gener (markeret med røde kasser). De mindste byggestene – trappetrinene i DNA-stigen – kaldes basepar. Genetiske sygdomme kan skyldes ændringer på alle niveauer markeret med tal på figuren: 1. der kan være et forkert antal kromosomer; 2. et lille stykke af en DNA-streng kan mangle eller findes i for mange udgaver og 3. basesammensætningen i et gen (trinene i trappetigen) kan være forkert.

### NIPT

NIPT står for Non Invasive Prenatal Testing. NIPT er en særlig følsom metode til risikovurdering for Downs syndrom og to andre relativt hyppige kromosomfejl. Undersøgelsen foretages på en blodprøve fra den gravide og baserer sig på, at gravide kvinder har en lille smule af fostrets arvemasse i deres blodbane. Hvis undersøgelsen viser øget risiko for en af de kromosomfejl, der undersøges for, skal man have lavet en moderkageprøve eller fostervandsprøve til endelig afklaring.

### *Hasteundersøgelse for Downs syndrom og enkelte andre kromosomfejl*

Denne undersøgelse bruges som den første undersøgelse på en moderkageprøve eller fostervandsprøve, hvis prøven er taget pga. øget risiko for Downs syndrom eller to andre hyppige kromosomfejl. Ved hasteundersøgelsen undersøges udelukkende for antallet af kromosomerne 13, 18, 21, X og Y. Hvis man har tre udgaver af kromosom 21 får man Downs syndrom, mens tre udgaver af kromosom 13 eller kromosom 18 giver nogle sværere kromosomsygdomme (Patau syndrom, henholdsvis Edward syndrom). Undersøgelsen giver endvidere svar på, om fostret er en pige eller en dreng, samt om antallet af kønskromosomer er normalt.

### *Kromosom-mikroarray*

Du vil få tilbudt denne undersøgelse, hvis din risiko for at vente et barn med kromosomfejl er over en vis størrelse - det kan f.eks. være pga. øget risiko ved blodprøve og nakkefoldsscanning, eller hvis der er set misdannelser hos fostret. Kromosom-mikroarray er en slags udvidet kromosomundersøgelse, hvor man kan se meget små ændringer i kromosomerne - mere præcist om der mangler små stykker kromosommateriale, eller om der er for meget kromosommateriale. Vi har alle sådanne små ændringer i vores kromosomer, hvoraf langt de fleste er normale varianter, som er helt uden betydning. Nogle små ændringer er dog sygdomsfremkaldende, og det er dem man ønsker at finde ved undersøgelsen. Fordelen ved undersøgelsen er, at man kan se meget mindre ændringer i kromosomerne end med kromosomundersøgelsen. Ulempen er, at der er en risiko for at finde ændringer, man ikke kender betydningen af.

### *Forældreblodprøver*

Af og til findes en ændring ved undersøgelsen, som man kan være i tvivl om betydningen af - er der tale om en ændring, der forklarer de misdannelser, der er set hos fostret, eller er der tale om en normal variant? I disse tilfælde kan man undersøge, om kromosomændringen er nedarvet fra en forælder eller nyopstået hos fostret. Hvis kromosomændringen er nedarvet fra en rask forælder, vil der oftest være tale om en normal variant uden betydning. Dette er baggrunden for, at du og din partner bliver bedt om at give en blodprøve i forbindelse med undersøgelsen. Hvis en af jer er født med misdannelser eller har et intellektuelt handicap, er det vigtigt, at I fortæller det til den læge, der håndterer jeres sag.

### *Hvilke resultater kan du forvente?*

I de fleste tilfælde vil resultatet af mikroarray-undersøgelsen være normalt. I nogle tilfælde finder man en ændring, som vurderes at kunne forklare de misdannelser, der er set hos fostret. I sjældne tilfælde finder man ændringer, som man ikke havde forventet, eller som man ikke med sikkerhed kender betydningen af. Hvis du er ude for det sidste - eller hvis du i øvrigt har behov for genetisk rådgivning - vil du blive tilbudt information på en klinisk genetisk afdeling.

### *Kromosomundersøgelse*

Den klassiske kromosomundersøgelse kræver dyrkning af cellerne fra moderkagevæv eller fostervand i laboratoriet. Ved kromosomundersøgelsen ser man på kromosomerne i et mikroskop. Man kan se antallet af kromosomer samt om kromosomernes overordnede struktur er normal. Kromosomundersøgelsen anvendes især, hvis man har en kendt kromosomændring, kaldet translokation, i familien.

### *Undersøgelse for sygdomme i enkeltgener*

I nogle familier findes en genetisk sygdom, som skyldes ændring i et enkelt gen. Hvis, og kun hvis, man kender familiens genetiske ændring, er der mulighed for at undersøge for ændringen i en graviditet. Før der udføres undersøgelse for en sådan genetisk ændring, bør man have været til genetisk rådgivning på en klinisk genetisk afdeling.

Ved undersøgelse for en bestemt genetisk sygdom i familien, vil der blive suppleret med en hasteundersøgelse for Downs syndrom og enkelte andre hyppige kromosomfejl (hvis man ikke ønsker denne supplerende undersøgelse, bedes man give besked om det til den læge, der tager prøven).

### *Rådgivning før og efter genetisk undersøgelse*

Det vil oftest være personalet på din gynækologisk-obstetriske afdeling, der informerer dig om undersøgelsen, og om resultatet, når det foreligger. I nogle tilfælde vil du blive tilbudt rådgivning på en klinisk genetisk afdeling.

Er et normalt svar en garanti for et raskt barn?

Et normalt svar er desværre ikke en garanti for et raskt barn. Det er ikke muligt at undersøge hele arvemassen til bunds med de teknikker og den viden vi har i dag. Endvidere kan der være andre årsager end genetiske ændringer til, at et barn bliver sygt.

### *Hvis du har spørgsmål*

Hvis du har spørgsmål til den genetiske undersøgelse, eller resultatet af din undersøgelse, bedes du spørge din kontaktperson på den gynækologiskobstetriske afdeling. Der er også mulighed for at blive henvist til en klinisk genetisk afdeling.

Link til ovenstående:

<http://www.ouh.dk/wm377842>