

Statusartikel

Genetik i føtalmedicin

Simon Horsholt Thomsen^{1, 2, 3}, Tina Duelund Hjortshøj⁴, Malou Barbosa⁵, Lone Laursen⁵, Martin Larsen⁶, Marie Skov Hvidbjerg³, Pernille Tørring^{6, 7}, Lene Sperling^{7, 8}, Ida Charlotte Bay Lund^{1, 2, 9}, Lotte Andreasen², Anja Ernst¹⁰, Lone Sunde³, Marie Balslev-Harder⁴, Olav Bjørn Petersen^{11, 12}, Stina Lou^{1, 13}, Naja Becher^{1, 2} & Ida Vogel^{1, 2, 5}

1) Center for Fosterdiagnostik, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 4) Afdeling for Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, 6) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Center for Føtalgenetik, Odense Universitetshospital, 8) Føtalmedicinsk Klinik, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 9) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, 10) Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital, 11) Klinik for Graviditet og fostermedicin, Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 12) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 13) DEFACTUM, Region Midtjylland

Ugeskr Læger 2025;187:V12240853. doi: 10.61409/V12240853

HOVEDBUDSKABER

- Danmark har et velfungerende og bredt fosterdiagnostisk tilbud, som muliggør diagnostik af en lang række alvorlige tilstande.
- Genomsekventering og noninvasive undersøgelser anvendes i stigende grad prænatalt.
- Udvikling og multidisciplinært team-samarbejde muliggør hurtigere, mere præcis og tidligere diagnostik for flere.

Det overordnede formål med fosterdiagnostikken i Danmark i dag er at opnå viden om graviditeten og derved muliggøre et optimalt opfølgningsforløb, forberedelse af den gravide/parret og ved alvorlige lidelser give hende/dem mulighed for at ansøge om abort. Genetisk diagnostik, UL-skanning og information er grundlaget for, at den gravide/parret kan træffe informerede valg. I dag er det muligt at få viden om en lang række alvorlige tilstande, hvilket afspejles i Sundhedsstyrelsens gældende retningslinjer [1]. Dermed er det fosterdiagnostiske tilbud blevet bredere, mere kompliceret og genetisk mere mangfoldigt.

Det nationale fosterdiagnostiske tilbud i Danmark har siden 2004 været fastsat i Sundhedsstyrelsens »Retningslinjer for fosterdiagnostik« [1]. Alle gravide tilbydes sandsynlighedsberegning for de hyppigste trisomier (13, 18 og 21) samt screening for føtale misdannelser [2]. Dette starter med blodprøvetagning ved den første graviditetskonsultation hos almenpraktiserende læge, hvor der yderligere spørges ind til arvelig sygdom i familien og tidligere graviditeter med genetisk sygdom. Hvis den gravide eller parret ønsker mulighed for fosterdiagnostik for denne sygdom, kan de henvises til en klinisk genetisk afdeling. Desuden bør den praktiserende læge være særligt opmærksom på den relativt høje forekomst af hæmoglobinopatii hos gravide med ikkevestlig oprindelse eller oprindelse i Middelhavsområdet: Disse kvinder bør allerede i almen praksis tilbydes screening for hæmoglobinopatii [3].

Genetiske undersøgelser i graviditeten

Før 2010 blev genetisk materiale altid indhentet gennem moderkageprøver (CVS) og fostervandsprøver (AC). CVS kan udføres fra graviditetsuge 10 og repræsenterer i langt de fleste tilfælde fostret, selv om prøven stammer fra placenta. AC kan udføres fra uge 16-17 og indeholder celler direkte fra fostret. Da moderkage og foster begge stammer fra zygoten, er placenta i de fleste tilfælde repræsentativ for fostret. I sjældne tilfælde kan der dog forekomme diskrepans mellem moderkage og foster (mosaicisme). Oprensset DNA fra både CVS og AC kan anvendes til alle typer genetiske standardanalyser.

Begge procedurer er invasive og medfører ubehag for den gravide samt en lille procedurerelateret risiko for abort (< 0,3%) [4]. Der er i de seneste 10-15 år sket en markant udvikling inden for noninvasive alternativer. I dag tilbydes noninvasiv prænatal testning (NIPT) på cellefrit DNA (cfNIPT) i Danmark som alternativ til CVS ved øget risiko for kromosomafvigelser ved 1. trimester-sandsynlighedsberegningen og anvendes i mange lande som det primære screeningstilbud for trisomi 13, 18 og 21 [5].

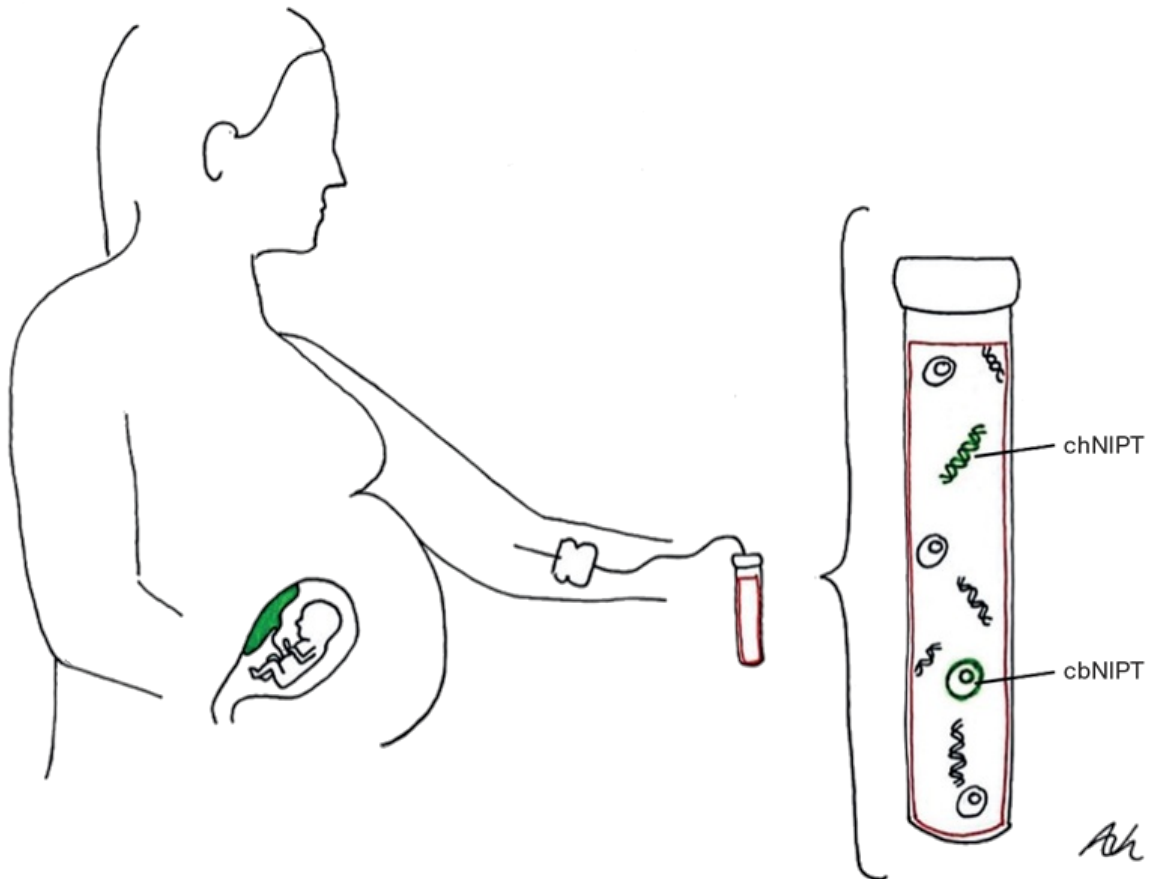
Noninvasiv prænatal diagnostik

Noninvasiv prænatal testning på cellefrit DNA

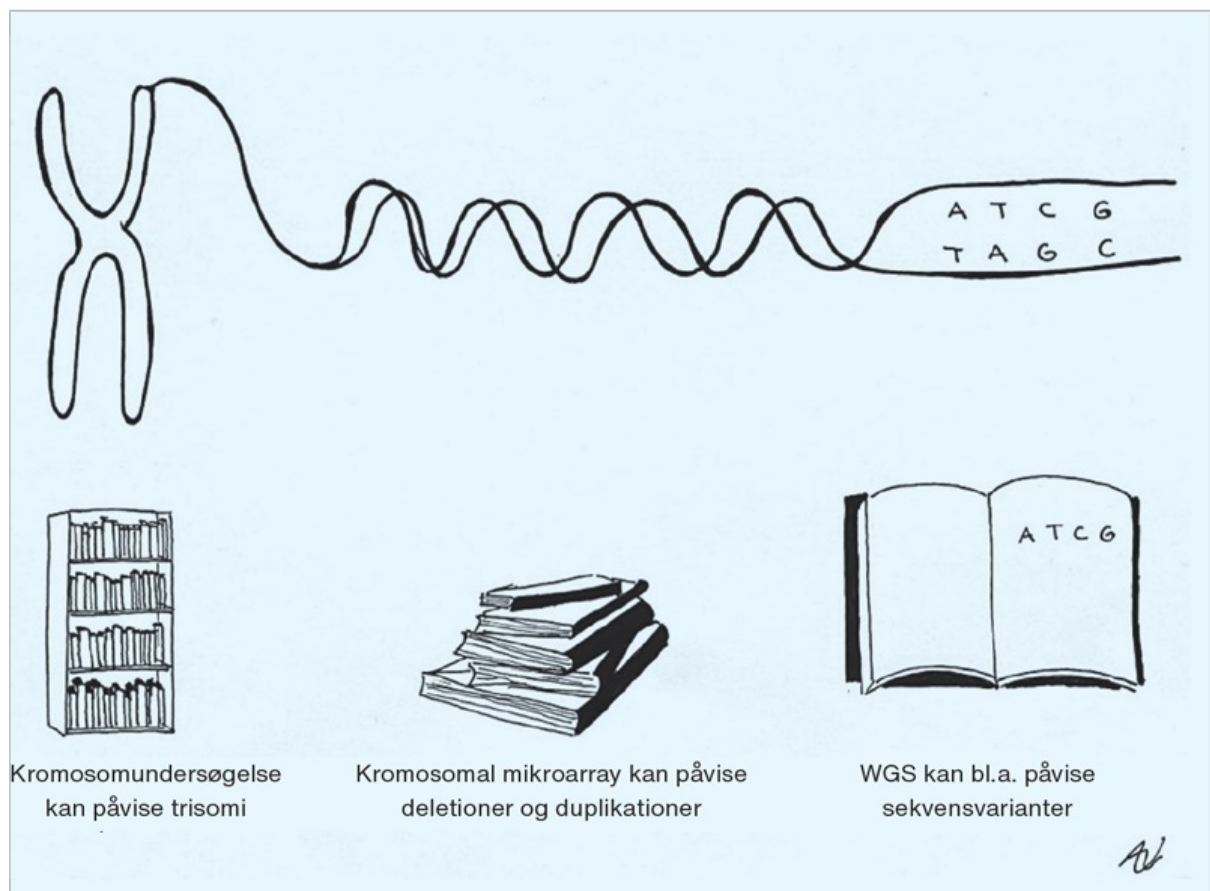
Fra graviditetsuge 5 findes der i den gravides blod ud over nedbrudt DNA fra kvinden selv også nedbrudt føtal (placentalt) DNA (**Figur 1**). Fra uge 10 kan cfNIPT ved hjælp af »overfladisk« sekventering af hele genomet bestemme den samlede mængde af DNA fra hvert af de forskellige kromosomer i kvindens blod. 5-15% af det sekventerede DNA vil stamme fra fostret (primært placenta) og 85-95% fra den gravide selv. Hvis en større mængde DNA påvises, f.eks. fra kromosom 21, sammenholdt med en referenceværdi, vil det i langt de fleste tilfælde stamme fra fostret og dermed indikere føtal trisomi. Metoden detekterer hovedparten af graviditeter med trisomi 21 (sensitivitet > 98%) og en stor del af graviditeterne med trisomi 13 og 18 [6-8]. Undersøgelsen er en virkelig god screeningsundersøgelse for disse trisomier. Det er muligt at undersøge dybere, hvorved der kan påvises forøget risiko for større deletioner (tab af genetisk materiale) og duplikationer (ekstra kopier) (~ 7 megabasepar, **Figur 2**), hvilket anvendes nogle få steder i udlandet [9, 10], men her er den positive prædiktive værdi lavere. For nylig har bl.a. et dansk studie vist, at undersøges der meget dybt (sekventering > 4.000 ×), er det også muligt at finde sekvensvarianter (**Figur 2**) [11]. At sekventere til en sådan dybde er økonomisk bekosteligt, hvorfor denne anvendelse ligger et stykke ude i fremtiden.

FIGUR 1 Noninvasiv prænataltestning (NIPT). NIPT kan udføres på to måder, der adskiller sig i deres tilgang og præcision. Ved cfNIPT analyseres cellefrit føtalt (placentalt) DNA, som cirkulerer i den gravides blod, mens cbNIPT baserer sig på intakte føtale (placentale) celler, der også findes i morens blod. Begge metoder kan anvendes fra graviditetsuge 10.

Illustration: Asta Grønbæk.



FIGUR 2 Genetiske analyser – en analogi til et bibliotek. Genetiske analysemetoder kan sammenlignes med et bibliotek for at illustrere deres forskellighed. Kromosomundersøgelser svarer til at tælle antallet af reoler i et bibliotek og bruges til at bestemme, om der er det korrekte antal kromosomer. Kromosomal mikroarray går et niveau dybere og undersøger reolernes indhold for at identificere manglende eller ekstra bøger, hvilket gør det muligt at påvise deletioner og duplikationer ned til en størrelse på 50.000-100.000 basepar. Sekventering repræsenterer den mest detaljerede tilgang, hvor teksten i hver enkelt bog læses bogstav for bogstav, hvilket gør det muligt at identificere stort set alle genetiske varianter. Illustration: Asta Grønbæk.



WGS = helgenomsekventering.

cfNIPT betragtes udelukkende som en screeningsundersøgelse, da der kan opstå falsk positive resultater og bør bekræftes med en invasiv undersøgelse, ofte AC [1]. Falsk positive resultater kan bl.a. skyldes mosaicisme, kromosomanomali hos den gravide selv eller et tilgrundet foster i en tvillingegraviditet [12, 13].

Cellebaseret noninvasiv prænatal testning på intakte føtale (placentale) celler

I den gravides blod cirkulerer også hele celler fra placenta (Figur 1). Ved at kunne oprense DNA fra en intakt placentale celle undgår man tilblending af DNA fra den gravide. Udfordringen med cellebaseret NIPT på intakte føtale (placentale) celler (cbNIPT) er, at yderst få placentale celler cirkulerer i den gravides blod – efter antistofmærkning isoleres typisk 2-10 celler fra en 30 ml blodprøve [14]. DNA skal dernæst amplificeres til en tilstrækkelig mængde for at kunne foretage analyser. Er amplifikation repræsentativ for hele genomet, er det i teorien muligt at diagnosticere alle typer af genetiske varianter, fra trisomier til sekvensvarianter (Figur 2). Et nyligt dansk studie viste i 92 prøver 100% konkordans mellem cbNIPT og CVS for trisomi 13, 18 og 21,

kønskromosomer og deletioner/duplikationer [14]. I yderligere studier har der været succes med at diagnosticere sekvensvarianter associeret med bl.a. cystisk fibrose [15, 16]. Metoden er bekostelig og endnu ikke en del af det offentlige tilbud.

Genetiske analyser på invasive prøver

I Danmark udføres genetiske undersøgelser på DNA udtaget fra CVS eller AC primært vha. to metoder: kromosommikroarray (CMA) og genomsekventering (WGS) (Figur 2).

Kromosommikroarray

CMA analyserer hele genomet for trisomier samt duplikationer og deletioner ned til en størrelse på omkring 50.000-100.000 basepar [17]. Hermed detekteres årsagen til alle de kendte og alvorlige mikrolelions og -duplikationssyndromer, f.eks. 22.q11.2-deletionssyndrom eller Wolf-Hirschhorns syndrom. Metoden kan dog ikke detektere balancerede rearrangementer hos raske bærere. CMA er i dag standardanalysen i den invasive prænatale diagnostik [18].

Genomsekventering

WGS er blevet den mest anvendte metode i udvidet genetisk diagnostik takket være teknologisk udvikling og faldende omkostninger. Ved WGS analyseres i princippet hvert basepar i hele genomet, hvilket muliggør påvisning af stort set alle typer genetiske varianter (Figur 2). I Danmark har oprettelsen af Nationalt Genom Center (NGC) i 2019 gjort det muligt at implementere WGS bredere i prænatal diagnostik. Ofte benyttes såkaldt trio-WGS, hvor varianter påvist i fostrets DNA sammenlignes med forældrenes i en på forhånd defineret filtreringsstrategi, hvormed antallet af evt. sygdomsfremkaldende varianter reduceres fra flere tusinde til omkring 30. Alternativt kan man udføre »panelanalyse«, hvor analysen målrettes en afgrænset gruppe gener, som vurderes relevante ud fra den prænatale fænotype set ved UL-skanning. Vurdering af, om en variant er/kan være sygdomsfremkaldende, sker af kliniske akademikere (molekylærbiologer, molekylærmedicinere m.fl.) i tæt samarbejde med genetikere.

WGS bruges som opfølgende undersøgelse, når CMA ikke har identificeret årsagen til betydende misdannelser hos fostret. Dansk Føtalmedicinsk Selskab udarbejdede i 2021 den første nationale retningslinje for brugen af WGS prænatalt [19]. WGS er ressourcekrævende, hvorfor implementeringen er sket gradvist med nye indikationer baseret på vurdering af det diagnostiske udbytte (**Tabel 1**), dvs. hvor stor en andel af fostre med en given misdannelse der kan diagnosticeres med WGS. WGS er også værdifuld i tilfælde med normale resultater. F.eks. kan normal WGS ved et foster med manglende hjernebjælke i 2. trimester reducere risikoen for en alvorlig genetisk tilstand til et niveau, hvor mange gravide vælger at fortsætte graviditeten.

TABEL 1 Indgange til prænatal genetisk diagnostik.

Indikation	Diagnostik
<i>1. graviditetskonsultation, almen praksis</i>	
Oprindelse i middelhavsområdet eller ikkevestligt land	Screening for hæmoglobinopati
Kendt arvelig sygdom i familien	Tidlig CVS, evt. NIPT ^a , mhp. målrettede undersøgelser, evt. forudgået af klinisk genetisk information
Tidligere graviditet med genetisk sygdom	
<i>1.-trimesterskanning og risikovurdering</i>	
Høj risiko ^b	CVS med CMA eller cfNIPT ^d
Afvigende enkeltparameter ^c	CVS med CMA
Misdannelser	CVS med CMA og/eller WGS efter indikation ^e
<i>2.-trimesterskanning</i>	
Misdannelser	AC med CMA og/eller WGS efter indikation ^e
<i>Resterende graviditet</i>	
Svær væksthæmning, misdannelser	AC med WGS ^e

AC = fostervandsprøve; β -hCG = humant choriongonadatropin beta; CVS = moderkagebiopsi; CMA = kromosomal mikroarray; cfNIPT = noninvasiv prænataltest på cellefrit DNA; MoM = multiples of the median; NIPT = noninvasiv prænataltest; PAPP-A = pregnancy associated plasma protein A; WGS = helgenomsekventering.

a) NIPT kan for nuværende tilbydes ved risiko for aneuploidi, f.eks. translokationsbærere.

b) Trisomi 21: $\geq 1:300$; trisomi 13, 18: $\geq 1:150$.

c) Alder ≥ 45 år, nakkefold $\geq 3,5$ mm, PAPP-A eller β -hCG $< 0,2$ MoM, β -hCG ≥ 5 MoM.

d) Positiv NIPT skal bekræftes af invasiv undersøgelse (CVS/AC).

e) Indikationer for WGS jf. guideline fra Dansk Føtalmedicinsk Selskab.

Rapportering af diagnostiske og sekundære fund

Alvorlig og/eller dødelig sygdom

Ved påvisning af alvorlig eller dødelig sygdom hos fostret informeres den gravide/parret om tilstanden, mulige behandlinger før og efter fødslen samt om reproduktive rettigheder, herunder muligheden for at afbryde graviditeten i henhold til gældende lovgivning. Der er stort fokus på rådgivning med neutral og åben tilgang, der respekterer den gravides/parrets autonomi, religion og kultur og undgår at antage, at en alvorlig eller dødelig diagnose automatisk fører til ønske om afbrydelse af graviditeten [20]. Fortsættelse eller afbrydelse af graviditeten skal være to ligeværdige muligheder, og det er vigtigt at understrege, at den gravide/parret vil blive støttet i deres beslutning, uanset hvad hun/de vælger. Fortsættes graviditeten, bør sprogbruget bevidst skiftes, ofte fra at den gravide »bærer et foster« med en diagnose, til at den gravide/parret »skal have et barn« med den diagnose.

Usikker diagnose

I prænatalt regi rapporteres udelukkende genetiske fund, som er kendt eller sandsynligvis sygdomsfremkaldende. Ved nogle kendt/sandsynligvis sygdomsfremkaldende fund, er det ikke alle der nødvendigvis udvikler symptomer eller symptomerne kan variere i type og sværhedsgrad. Disse fund kan skabe stor usikkerhed hos den gravide/parret, og informationen om disse bør håndteres i et tæt samarbejde mellem føtalmedicinere og genetikere med erfaring inden for fosterdiagnostik [21, 22].

Sekundære fund

Et sekundært eller tilfældigt fund refererer til en kendt/sandsynligvis sygdomsfremkaldende variant hos fostret eller hos én af forældrene, som ikke er relateret til den aktuelle problemstilling. Det kan f.eks. være en variant, der disponerer for blødersygdom eller øget risiko for cancer uden relation til den påviste misdannelse hos fostret. Ved WGS medfører filtreringen mod forældrenes genom, at langt hovedparten af sådanne fund forbliver ukendte for både patient og læge. Både ved CMA og WGS er der dog stadig en risiko for sekundære/tilfældige fund. Den gravide/parret skal derfor informeres om denne risiko forud for prøvetagning og skal ved skriftligt samtykke tage stilling til, i hvilken grad de ønsker information om sådanne fund – både hos fostret og muligvis hos dem selv [23].

Genetikens rolle i fremtidens føtalmedicin

I Danmark tilbyder vi et omfattende og ensartet tilbud om prænatal diagnostik til alle gravide kvinder/par. Teknologierne i forbindelse med NIPT og WGS udvikles kontinuerligt, og globalt er bevægelsen hastigt imod de noninvasive tilbud [4]. I Danmark er vi langt med implementering af CMA og WGS på invasive prøver, samtidig med at vi har været meget opmærksomme på begrænsningerne ved NIPT. Det er formentlig forklaringen på, at størstedelen af gravide i Danmark stadig vælger invasiv diagnostik [24]. Teknologisk udvikling af NIPT for arvelige (monogene) tilstande og en udvikling hen imod diagnostiske egenskaber er dog lovende, og flere gravide forventes i fremtiden at kunne tilbydes noninvasive undersøgelser. Samtidig med den teknologiske proces udvikles vores muligheder for og kompetencer til at fortolke genetiske fund også. I fremtiden vil det formentlig blive muligt at stille genetiske diagnoser hurtigere og tidligere og hos langt flere fostre med misdannelser end i dag. Fremtiden indebærer en risiko for, at der kan komme flere usikre og sekundære fund, hvorfor fortolkningen af disse fund samt beslutningen om at rapportere dem eller ej kræver en stadigt større multidisciplinær indsats og vigtigst af alt: en dybdegående samtale med den gravide/parret om, hvad hun/de ønsker og ikke ønsker af information. I udlandet varetager specialuddannede genetiske vejledere ofte disse samtaler forud for testning, evt. i samarbejde med en føtalmedicinere. Med et øget antal prøver kan genetiske vejledere muligvis i fremtiden varetage delmængder af denne opgave, som i dag ofte ligger hos føtalmedicinerne.

Føtalterapi for genetisk betingede tilstande er på vej i en del lande [25], og det må forventes, at nogle gravide/par i Danmark også vil ønske sådanne behandlinger. Udviklingen kommer til at kræve, at vi som læger tager endnu en informationsopgave på os, så gravide kvinder/par kan træffe velovervejede valg baseret på alvorsgrad, behandlingsmuligheder og prognose. Dette vil uden tvivl kræve yderligere involvering af tilgrænsende specialer – og muligvis kollegaer fra udlandet – med viden og mulig erfaring med de nyeste terapier for ofte meget sjældne sygdomme. Udviklingen vil sandsynligvis føre til større variation i, hvad gravide kvinder og par ønsker og vælger, hvilket er positivt, da det afspejler deres individuelle værdier og præferencer.

Korrespondance *Ida Vogel*. E-mail: idavogel@rm.dk

Antaget 6. februar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. april 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Forfatterne ønsker at takke stud.med. *Asta Grønback* for illustrationerne

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V12240853

doi 10.61409/V12240853

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Genetics in fetal medicine

The Danish prenatal program and genetic testing provide pregnant couples with the opportunity to learn about serious and potentially life-threatening fetal conditions. While invasive diagnostic methods remain the gold standard, advances in non-invasive technologies are emerging as valuable alternatives but they still have reduced resolution. Whole genome sequencing offers much increased resolution but raises challenges related to costs, uncertain findings, and secondary results. Counselling and multidisciplinary collaboration are critical to supporting couples navigating these complex decisions.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik, opdateret november 2020. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx?sc_lang=da&hash=E862A6E2E3A06583F2F9D7048F008CEE (23. nov 2023)
2. Jørgensen F, Gadsbøll K, Sundberg K et al. Første trimester screening og FØTODatabasen. Ugeskr Læger. 2025;VOXXX. <http://doi.org/xxx>
3. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. 4 udg., 2022. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Anbefalinger-svangreomsorgen/Svangreomsorg-2022-ny.ashx> (13. nov 2024)
4. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(4):442-451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>
5. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(6):722-730. <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>
6. Rose NC, Barrie ES, Malinowski J et al. Systematic evidence-based review: the application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. Genet Med. 2022;24(7):1379-1391. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.019>
7. Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019;105(6):1091-1101. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
8. Hui L, Ellis K, Mayen D et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. Prenat Diagn. 2023;43(7):814-828. <https://doi.org/10.1002/pd.6357>
9. Schuurman Lvp, Sistermans EA, Van Opstal D et al. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: follow-up results of the TRIDENT-2 study. Am J Hum Genet. 2022;109(6):1140-1152. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.018>
10. Chen Y, Yu Q, Mao X et al. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. Hum Genomics. 2019;13(1):60. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0250-2>
11. Miceikaitė I, Hao Q, Brasch-Andersen C et al. Comprehensive noninvasive fetal screening by deep trio-exome sequencing. N Engl J Med. 2023;389(21):2017-2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2307918>
12. Raymond Y, Fernando S, Menezes M et al. Placental, maternal, fetal, and technical origins of false-positive cell-free DNA screening results. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(4):381-389. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.1240>

13. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):527-539. <https://doi.org/10.1002/pd.5049>
14. Hatt L, Ravn K, Dahl Jeppesen L et al. How does cell-based non-invasive prenatal test (NIPT) perform against chorionic villus sampling and cell-free NIPT in detecting trisomies and copy number variations? A clinical study from Denmark. *Prenat Diagn.* 2023;43(7):854-864. <https://doi.org/10.1002/pd.6387>
15. Jeppesen LD, Lildballe DL, Hatt L et al. Noninvasive prenatal screening for cystic fibrosis using circulating trophoblasts: detection of the 50 most common disease-causing variants. *Prenat Diagn.* 2023;43(1):3-13. <https://doi.org/10.1002/pd.6276>
16. Jeppesen LD, Hatt L, Singh R et al. Clinical interpretation of cell-based non-invasive prenatal testing for monogenic disorders including repeat expansion disorders: potentials and pitfalls. *Front Genet.* 2023;14:1188472. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1188472>
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):B2-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.016>
18. Lildballe DL, Becher N, Vestergaard EM et al. A decade of change – lessons learned from prenatal diagnostics in Central Denmark region in 2008-2018. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(11):1505-1510. <https://doi.org/10.1111/aogs.14631>
19. Dansk Føtalmedicinsk Selskab. Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik, 2024. https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/6617b4caa6ab060ec3295984/1712829643867/DFMS_WGS_2024_final-clean240331.pdf (23. nov 2024)
20. Lou S, Carstensen K, Petersen OB et al. Termination of pregnancy following a prenatal diagnosis of Down syndrome: A qualitative study of the decision-making process of pregnant couples. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1228-1236. <https://doi.org/10.1111/aogs.13386>
21. Lou S, Jensen AH, Vogel I. How are uncertain prenatal genetic results perceived and managed two years after they were received? A qualitative interview study. *J Genet Couns.* 2021;30(4):1191-1202. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1402>
22. Lou S, Lomborg K, Lewis C et al. "It's probably nothing, but..." Couples' experiences of pregnancy following an uncertain prenatal genetic result. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):791-801. <https://doi.org/10.1111/aogs.13813>
23. Nationalt Genom Center. Omfattende genetisk analyse, 2024. <https://www.ngc.dk/Media/638460247188188949/Patientinformation%20vedr%C3%B8rende%20omfattende%20genetisk%20analyse.pdf> (04. dec 2024)
24. Lund ICB, Petersen OB, Becher NH et al. National data on the early clinical use of non-invasive prenatal testing in public and private healthcare in Denmark 2013-2017. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(5):884-892. <https://doi.org/10.1111/aogs.14052>
25. Waddington SN, Peranteau WH, Rahim AA et al. Fetal gene therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(1):192-210. <https://doi.org/10.1002/jimd.12659>