

Section 2: English Abstract

Full title of research project

Genomic Technologies in Pregnancy: Novel Challenges for Health Practice and Services

Investigators: full name and affiliations

Hagit Hochner (Hebrew University), Shiri Shkedi-Rafid (Hadassah), Vardiella Meiner (Hadassah), Yechiel Friedlander (Hebrew University), Yehuda Neumark (Hebrew University), Ayala Frumkin (Hadassah)

Key Words

Advanced genomic testing, prenatal diagnosis, chromosomal microarray analysis, views and attitudes, uncertain test results, informed decision making, genetic counseling

Abstract

Scientific Background: Prenatal genomic tests increase diagnostic rates, but can also identify variants with uncertain implications. Information about views, motivations and choices of providers and users of these tests is limited.

Objectives: We built a comprehensive picture of perspectives of women and healthcare-professionals (HCPs) related to chromosomal-microarray-analysis (CMA) in pregnancy. Findings were used to develop a web-based tool for women/parents to improve preparation for genomic tests.

Methodology:

- A. In-depth interviews were conducted with 1) HCPs involved in prenatal genomic testing; and 2) women who underwent prenatal CMA testing, for a range of indications, and received uncertain results. Data were analyzed using Grounded Theory approach.
- B. Questionnaires were administered to post-partum women prior to discharge in three major hospitals in Israel.
- C. A database of CMA results was assembled and data from the Hadassah genetic unit and the obstetric departments' electronic records was linked.

Findings:

- A. Four main aspects emerged from preliminary analysis of interviews: 1) Limited understanding of the test's potential findings; 2) Long-term concern for child's health; 3) Varied impact of uncertain results on subsequent reproductive choices; and 4) Factors influencing test result disclosure.
- B. Among postpartum women, religious observance, education level and concern for newborn's health were significantly associated with the approach towards seeking genetic knowledge.
- C. In a total of over 5000 CMA prenatal samples, over 60,000 copy number variants were identified and aggregated into 260 recurrent regions.
- D. We have developed a web-based preparation tool for women/parents undergoing genomic tests in pregnancy.

Conclusions: Although potential users generally understand the complexity of genomic findings, actual users report poor pre-test understanding. HCPs share the view that current practice does not provide sufficient preparation for women/couples.

Policy implications/Recommendations:

Given the complexity of the genomic information we recommend augmenting standard practice with pre-test explanatory tools, provided sufficient time prior to testing. Additionally, a uniform disclosure policy amongst all laboratories and genetics centers in Israel should be implemented, grounded in guidelines issued by the Israeli Association of Genetics.

Section 3: Hebrew Abstract

כותרת מלאה של המחקר

טכנולוגיות כלל-גנומיות בהריון: אתגרים לשגרת העבודה בשירותי הבריאות

חוקרים: שם מלא ושיוך מוסדי

חגית הוכנר (האוניברסיטה העברית), שירי שקדי-רפיד (הדסה), ורדיאלה מינר (הדסה), יחיאל פרידלנדר (האוניברסיטה העברית), יהודה ניומרק (האוניברסיטה העברית), אילה פרומקין (הדסה)

מילות מפתח

בדיקות גנומיות מתקדמות, אבחון טרום לידתי, בדיקת שבב גנטי, מחקר עמדות, תוצאות לא ודאיות, קבלת החלטות מושכלת, יעוץ גנטי

תקציר

תקציר שאורכו עד **200 מילים**, אשר יכלול כותרים אלה: (1) רקע (2) מטרות (3) שיטה (4) ממצאים עיקריים (5) מסקנות (6) המלצות / השלכות לקובעי המדיניות

רקע:

לצד העלייה באבחון תסמונות בעובר, השימוש בבדיקות כלל-גנומיות בהריון כרוך גם באיתור שינויים גנטיים לא ברורים.

מטרות:

לספק תמונה רחבה של תפיסות ובחירות הקשורות לבדיקות גנומיות בהריון בקרב נשים ואנשי צוות-רפואי; לפתח כלים להנגשת המידע למשתמשים טרום-הבדיקה.

שיטות:

1. ראיונות עומק עם אנשי צוות-רפואי המעורבים בבדיקות גנומיות טרום-לידתיות ועם נשים שקיבלו תוצאה לא ברורה.
2. בחינת עמדות כלפי בדיקות גנטיות בהריון באמצעות שאלונים בקרב נשים לאחר לידה.
3. הקמת ואפיון מאגר נתונים של תוצאות בדיקות שבב וקישור עם תוצאי הריון.

ממצאים עיקריים:

1. למרות שנשים לאחר לידה מבינות את ההבדלים בין סוגי הממצאים הגנטיים השונים, כאשר נשים מבצעות הלכה למעשה בדיקה זו בהריון, הן מדווחות על חוסר הבנה מקדימה של האפשרות לתוצאות לא ברורות. קלינאים ונשים כאחד אינם מתייחסים למידע גנטי לא-וודאי כמסייע בקבלת החלטות בהריון וקלינאים לעתים מדווחים מחשש מתביעות.
2. מאפייני רקע של נשים קשורים ברצון לקבל מידע גנטי מקיף על העובר, כולל ממצאים לא ברורים וסיכונים למחלות של הגיל המבוגר.
3. תוצאות שבב גנטי של למעלה מ-5000 בדיקות טרום לידתיות מצביעות על מספר מצומצם של אזורי תוספות/חסרים גנומיים משותפים לכלל הפרטים שנבדקו (260 מתוך למעלה מ-60,000 תוספות/חסרים).
4. פיתחנו מערכת אינטרנטית להכנה של נשים/זוגות לבדיקות כלל-גנומיות בהריון.

מסקנות:

בעוד שנראה כי משתמשות פוטנציאליות מבינות את מורכבות תוצאות הבדיקות, משתמשות בפועל חשות שלא היו מוכנות לקבלתן של תוצאות לא ברורות. אנשי צוות-רפואי שותפים לתחושה שההכנה לבדיקות אינה מספקת.

המלצות / השלכות לקובעי המדיניות: א. עקב מורכבות בדיקות גנומיות מתקדמות, יש לשפר את ההכנה של נשים/זוגות לבדיקות. ב. יש לשאוף למדיניות דיווח אחידה בישראל.

Section 4: Executive Summary- Hebrew

1. רקע מדעי

בדיקות גנומיות מתקדמות הופכות לזמינות למספר הולך ועולה של נשים. הבדיקה המרכזית בשימוש כיום היא בדיקת שבב גנטי. היתרון המרכזי של בדיקת השבב הגנטי היא יכולתה לזהות שורה ארוכה של ליקויים כרומוזומלים, שלא זוהו בבדיקת הקריוטיפ המסורתית [1]. עם זאת, הרזולוציה הגבוהה של הבדיקה עשויה להביא לזיהוי של תוספות/חסרים כרומוזומלים עם משמעות לא ברורה. קיים מידע אמפירי מצומצם על התמודדות נשים וצוות רפואי עם ממצאים גנטיים לא ברורים/או סיכון מוגבר למחלות של הגיל המבוגר, וכן על סוג המידע אותו נשים רוצות לדעת על עובריהן [2-4].

(2) מטרות המחקר

(א) בחינת ניסיון של קלינאים המעורבים בבדיקות השבב הגנטי ועמדותיהם כלפי השאלות האתיות והפרקטיות העולות מהשימוש בטכנולוגיה זו והבנת ניסיון של נשים אשר קיבלו ממצאים לא ברורים בבדיקת שבב גנטי בהריון, קבלת החלטות בהריון בו בוצעה הבדיקה ובהריונות נוספים, ועמדותיהן כלפי השאלות האתיות העולות מהשימוש בטכנולוגיה; (ב) בחינת עמדות אוכלוסיית נשים בגיל ילודה כלפי קבלת מידע גנטי מורכב בהריון והבנת הגורמים המשפיעים על עמדות אלו; (ג) איפיון נתוני השבב הגנטי מכל הבדיקות הטרומ-לידתיות שבוצעו בהדסה, בחינת קשרים בין האינדיקציה לבדיקה ותוצאותיה, וכן קשרים בין תוספות/חסרים נשים ובין תוצאי ההריון (משקל לידה, אפגר, ועוד); (ד) פיתוח כלי אינטרנטי ידידותי למשתמשים שנועד לשפר את הליך ההכנה של נשים/זוגות לבדיקת שבב גנטי בהריון.

(3) שיטות המחקר

מטרה א' לעיל הושגה על ידי ראיונות עומק חצי מובנים עם קלינאים (יועצות גנטיות, רופאים גנטיקאים, עובדי מעבדה גנטית, גניקולוגים) ועם נשים אשר קיבלו תוצאות לא ברורות בבדיקת

שבב גנטי שביצעו בהריון. הראיונות נותחו בשיטת ה- Grounded Theory. מטרה ב' הושגה על ידי פיתוח שאלון ייחודי למחקר, הבנוי משאלות על עמדות כלפי סוגי ממצאים שונים מבדיקת השבב הגנטי, מעורבות נשים בבחירת התוצאות שידווחו להן, וכן גורמים סוציו-דמוגרפיים, פסיכולוגיים ורפואיים. השאלון מולא על ידי נשים המאושפזות אחרי לידה בשלושה בתי חולים: הדסה עין כרם, הדסה הר הצופים, ובילינסון. מודלים של רגרסיה לינארית ולוגיסטית שימשו לניתוח הנתונים. מטרה ג' הושגה על ידי סריקת הכרומוזומים ומציאת מספר תוספות/חסרים עבור כל זוג בסיסים. בשלב השני אופיינו תוספות/חסרים נשנים. שלבים אלו בוצעו בשיתוף פעולה עם פרופ' רון אונגר מאוניברסיטת בר אילן. בשלב השלישי נעשה קישור רשומות בין מערכות המחשוב של מחלקת יולדות בהדסה והמחלקה לגנטיקה ובין מאגר התוספות/החסרים הנשנים. מטרה ד' בוצעה על ידי שיתוף פעולה עם חברת MD CONSENT, המתמחה בבניית טופסי הסכמה אינטראקטיביים, בראל טולדנו - אנימטור שהכין שלושה סרטונים הסבר על ממצאים אפשריים, ופרופ' טליה מירון שץ מהקריה האקדמית אונו, מומחית בקבלת החלטות. נבנה טופס הסכמה בו מוטמעים סרטונים וכלים המסייעים בקבלת החלטות בנוגע למדיניות דיווח הממצאים.

(4) הממצאים

א. מראיונות עומק עם אנשי מקצוע ונשים לגבי השימוש בשבב הגנטי בבדיקות טרום לידתיות עולים ארבעה אספקטים מרכזיים: (1) לפני ביצוע הבדיקה לנשים הבנה מוגבלת של תוצאותיה האפשריות - רוב הנשים חשות שלא קיבלנו מידע מספק על מנת לקבל החלטה מושכלת. אנשי מקצוע מדווחים על מתן הסבר טרום-הבדיקה, אך שותפים לתחושות הנשים שמורכבות התוצאות ותזמון ההסבר אינם מאפשרים עיבוד מספק של המידע; (2) חשש ארוך טווח לבריאות היילוד - נשים מדווחות על חששות לבריאות ילדיהן גם לאחר הלידה ובהמשך חיי הילד. אנשי מקצוע מודעים לחרדה הכרוכה בקבלת תוצאה לא ברורה ומודעים לכך שחששות של הורים יכולים להמשיך זמן רב לאחר הלידה; (3) לתוצאות לא ברורות ישנה השפעה שונה על החלטות הקשורות בהריונות הבאים; (4) גורמים המשפיעים על מתן תוצאות – אנשי מקצוע ציינו שתחושת הבטחון שלהם כלפי מתן תוצאות לא ברורות הלכה והתחזקה במהלך השנים לאור הניסיון שהם צברו

והיכולת שלהם למסור תוצאות מסוג זה מבלי לעורר חרדה אצל הנועצים. אנשי מקצוע באופן כללי תופסים אי-דיווח תוצאות כגישה פטרנליסטית שאינה מותאמת לתפיסות הרווחות בחברה הישראלית. מיעוט אנשי המקצוע חושבים שעדיף שלא לדווח תוצאות שאינן ברורות, אך עושים זאת בשל חשש מתביעות.

ב. 950 נשים מילאו שאלונים באמצעות מראיינת אחרי הלידה (שיעור היענות 76.4%), ותוצאות הניתוחים הראשוניים מבוססים על 750 שאלונים. עמדותיהן של נשים כלפי ביצוע בדיקות גנטיות בהריון היו מבוססות על חומרת המחלה, על האפשרות לטיפול ועל דרגת הסיכון. גורמים פסיכו-סוציאליים, כדוגמת רמת השכלה, דתיות ודאגה לבריאות היילוד, גם הם משפיעים על עמדות של נשים כלפי הרצון לקבל מידע גנטי. כך למשל, נשים בעלות השכלה אקדמית וכאלה שדיווחו על דאגה גבוהה ליילוד היו יותר מעוניינות, לעומת קבוצת ההשוואה, לקבל מידע על מחלות מולדות חמורות, אך לא על מחלות נטולות טיפול בגיל המבוגר.

ג. נבנה מאגר נתונים הכולל את כל תוצאות בדיקות השבב הגנטי שבוצעו בביה"ח הדסה בין ינואר 2015 לדצמבר 2018. זוהו 61,080 חסרים/תוספות כרומוזומליים, מרביתם מסוג של חסרים הטרזיגוטיים (כ- 63%). חסרים/תוספות חוזרים אוחדו יחד לאזורים גנומיים משותפים וכך הוגדרו 260 אזורים בעלי גודל ממוצע של 111 אלף בסיסים. תוצאי הלידה של 2069 נשים מתוך כלל הנשים שנבדקו אוחדו למאגר הנתונים, וניתוח הנתונים מבוצע בימים אלה.

ד. על בסיס ממצאי המחקר שתוארו לעיל, פותחה מערכת אינטרנטית להכנה של נשים/זוגות לבדיקות כלל-גנומיות בהריון. מערכת זו תכנס לשימוש קליני בעתיד הקרוב. המערכת משלבת בתוכה טופס הסכמה מדעת וסרטוני הסבר לשלושת סוגי הממצאים המורכבים של בדיקת השבב, מעבר לתוצאות פתוגניות. יעילות המערכת בשיפור ההבנה תבחן עם כניסתה לשימוש.

(5) מסקנות

המחקר הנוכחי מספק תמונה רחבה אודות השלכות השימוש של טכנולוגיות כלל-גנומיות בהריון על משתמשות, משתמשות פוטנציאליות (נשים לאחר לידה) ואנשי מקצוע. בעוד שנראה כי משתמשות

פוטנציאליות מבינות את מורכבות תוצאות הבדיקות, משתמשות בפועל חשות שלא היו מוכנות לקבלתן של תוצאות לא ברורות. אנשי מקצוע שותפים לתחושה שההכנה לבדיקות אינה מספקת והתוצאות עלולות לעורר חרדה בטווח הקצר והארוך.

(6) השלכות למדיניות והמלצות למקבלי ההחלטות

ממחקר זה עולות שתי המלצות מרכזיות: א. שיפור הליך הכנת נשים/זוגות לבדיקת שבב גנטי בהריון באמצעות כלי אינטרנטי המסייע בהעלאת ההבנה ובקבלת החלטה מושכלת בנוגע לבדיקה ולמדיניות דיווח תוצאות. יש צורך לבחון את היעילות של כלי זה בשיפור תהליך ההסכמה מדעת לפני הבדיקה; ב. קביעת מדיניות דיווח אחידה בין כל המרכזים הגנטיים והמעבדות בישראל בנוגע לממצאים לא ברורים ומעלי סיכון. כדי להימנע מדיווח עקב חשש מתביעות משפטיות, מומלץ לעגן את מדיניות הדיווח בהנחיות של איגוד הגנטיקאים הישראלי, שיקבלו תמיכה ממשרד הבריאות.

(7) מקורות (לא יותר מ-4).

1. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med. 2012;367(23):2175–2184.
2. Bernhardt BA, Soucier D, Hanson K, Savage MS, Jackson L, Wapner RJ. Women's experiences receiving abnormal prenatal chromosomal microarray testing results. Genet Med. 2013;15(2):139–145.
3. Srebniak M, Boter M, Oudesluijs G, Joosten M, Govaerts L, Van Opstal D, Galjaard RJ. Application of SNP array for rapid prenatal diagnosis: implementation, genetic counselling and diagnostic flow. Eur J Hum Genet. 2011;19(12):1230–7.
4. Werner-Lin A, Walser S, Barg FK, Bernhardt BA. "They Can't Find Anything Wrong with Him, Yet": Mothers' experiences of parenting an infant with a prenatally diagnosed copy number variant (CNV). Am J Med Genet A. 2017;173(2):444–451.

Section 5: Comprehensive scientific report - English

1. Scientific background

With the increased availability of rapid and inexpensive technologies, genetic testing is shifting from a targeted approach, whereby specific genes are analyzed based on particular symptoms or family histories, to analyzing the entire genome [1]. For example, the karyotype test (examination of stained chromosomes under the microscope) has been largely replaced by chromosomal microarray analysis (CMA) in pregnancies with structural anomalies.(1,2) CMA allows the identification of small gains and losses of genetic material (hereafter: microduplications and microdeletions), not detected by conventional karyotyping.

Implementation of CMA for prenatal testing is debated and no international consensus has been reached. On the one hand, detection rates of CMA are higher than karyotyping [3], and the turnaround time is shorter. On the other hand, the higher resolution in which the genome is examined in CMA and as a results the vast genetic data this technology produces means that chances are higher to identify: (1) variants with uncertain clinical significance (VUS) (e.g. microdeletions and/or duplications which include genes with incomplete penetrance, or unknown function) [3-6]; (2) adult-onset conditions (e.g. deletion of a cancer susceptibility gene) [7]; and (3) a deletion of a gene associated with an autosomal-recessive disease, meaning that the future child will be affected if a mutation exists on the other copy of the gene.

The possible findings generated by CMA raise ethical as well as practical questions. These include: (1) to whom should testing be offered (e.g. only in pregnancies where ultrasound anomalies are identified, or to all women undergoing invasive tests?); (2) what resolution should be used (to balance improved diagnostic yield with increased frequency of uninterpretable variants); (3) which findings should be disclosed? (e.g. only those with clear pathogenicity, or also uncertain results; childhood-onset conditions only or also adult-onset ones?); (4) should women/parents be given a choice as to what type of results they wish to receive?

Different models have been proposed world-wide to maximize the benefits of prenatal CMA whilst addressing concerns regarding results with uncertain

prognoses, adult-onset and autosomal-recessive conditions. In most centers, testing is recommended only in pregnancies with fetal abnormalities detected on ultrasound [1,2], although application to all those having invasive testing has also been suggested [8]. In order to reduce ambiguous findings, some laboratories are limiting the diagnostic potential of the test by using a targeted platform, by which only large deletions/duplications are detected (similar to those identified by conventional karyotyping) and smaller deletions/duplications in specific areas of the genome, known to be pathogenic (for example in [9]). Alternatively, other laboratories are using higher resolution, prioritizing detection of all deletions/duplications of potential clinical significance over issues associated with VUS [10].

In Israel, as of May 2012, the Ministry of Health covers CMA testing in pregnancies with fetal anomalies or uncertain results identified in karyotyping. Recently, CMA has been recommended by the Israeli Ministry of Health Practices as the first-line test to women undergoing invasive prenatal diagnosis (mainly chorionic-villus-sampling and amniocentesis) for all other reasons.

Empirical data on healthcare professionals' (HCPs) and parents' experience with prenatal CMA, and views on questions around what findings should be disclosed, when, and who decides, are scarce. This is in part due to the as yet limited use of this technology in the prenatal setting. Focusing on the disclosure of uncertain results in pregnancy, Bernhardt et al [11] explored the experiences of genetic counsellors in the US. Using in-depth interviews and a survey, they demonstrated that about 40% of respondents (especially those with limited experience in providing and interpreting CMA results) felt uncomfortable providing counselling regarding VUS. Counsellors expressed an interest in additional education regarding VUS. In a survey distributed to genetic counsellors in the US and Canada, Mikhaelian et al [12] found that most genetic counsellors considered CMA to be useful and that it should be offered in pregnancy. The two main difficulties associated with testing were found to be: (1) difficulty in interpreting uncertain results, and (2) termination of pregnancies based on uncertain results.

As for women's/parents' experience with prenatal CMA, Hillman et al [13] and Bernhardt et al [14] have demonstrated that the majority of women undergoing CMA did not recall being told, pre-testing, about the possibility of finding VUS. They also

showed that some women given uncertain CMA results continued to worry after delivery and had regrets about having the test. Very limited data exist on parents' preferences regarding the disclosure of adult-onset conditions in pregnancy. Srebniak et al [15] showed that about 55% of parents undergoing prenatal CMA testing wanted to be informed of adult-onset conditions. A distinction has not been made between manageable and non-manageable conditions. As prenatal CMA testing is not widely used in the world, especially not in 'low-risk' pregnancies (i.e. pregnancies without structural anomalies and/or increased nuchal translucency), information is lacking about women's motivation to undergo genomic tests in pregnancy, and the outcome of pregnancies in which uncertain results are identified.

2. Research objectives

The overarching goal of the study was to improve the quality of practices and services related to the utilization of genomic technologies in pregnancy in Israel.

The study was designed to first assess and build a comprehensive picture of current practices and perspectives of women and healthcare-professionals on CMA testing in pregnancy; specifically of the process of preparing women/parents for the potential findings from such tests, decisions around which findings are sought for and disclosed, and women's choices following the test's results. Findings from the first stage were then used to develop web-based parental aids for women/parents to improve preparation for potential findings from prenatal genomic tests.

Specific objectives:

Stage I:

1. Explore and analyze the experience and views of healthcare-professionals (HCPs) involved in the process of CMA testing as well as of women who underwent prenatal CMA.
2. Evaluate the views of women of child-bearing age in the general population on prenatal genomic testing, and identify factors related to these views.
3. Assemble and characterize a genomic database of all CMA results in Hadassah, and examine associations between test indication and results with pregnancy outcomes.

Stage II: using the findings in Stage I, to develop web-based pre-test aids for women/parents to improve preparation for potential findings from genomic tests in pregnancy.

3. Methodology

1. **Experience and views of HCPs and women who underwent prenatal CMA** - Women who underwent CMA at Hadassah Medical Center between 2015-2017, for a range of indications, and received results of VUS and/or SL were invited to take part in the study. HCPs involved in the referral, counseling and analysis for prenatal genomic testing, from genetic centers and gynecological departments and clinics across Israel were also invited. Semi-structured in-depth interviews were carried out with women and HCPs. Interview guides were developed for the two types of interviewees and were piloted and revised accordingly (Appendix 1 and 2). Interviews were transcribed verbatim and analyzed using Grounded-Theory approach.
2. **Views of women after delivery on prenatal genomic testing and factors related with these views** - A questionnaire was specifically developed for this study. The questionnaire includes 30 multiple-choice questions (Appendix 3). The validated Kessler Psychological Distress Scale K6 was integrated into the questionnaire. The anonymized questionnaire was administered to postpartum women in 3 hospitals - Hadassah Ein Kerem, Hadassah Mount Scopus and Rabin Medical Center. Questionnaires were piloted and test-retest reliability was evaluated and yielded high agreement. Descriptive statistics were used to present research population (e.g. age, educational attainment, level of religious observance). Multivariable analyses to determine the independent predictors of women's attitudes towards receiving genetic information in pregnancy were undertaken using logistic regression. The associations between women's socioeconomic, obstetric, medical and psychological characteristics and interest in receiving genetic information in pregnancy were examined and adjusted for socioeconomic factors. Likewise, the effects of severity, treatment availability and penetrance of different types of genetic conditions on women's responses

were tested. Descriptive statistics and logistic regression were used to examine women's opinions about who should decide what genetic results should be provided in pregnancy and which women's characteristics predicted their responses. Data were analyzed using the IBM SPSS 23 statistical software.

3. Assemble and characterize a genomic database of CMA results and examine associations between test indication and results with pregnancy outcomes

- We collected data from all invasive prenatal procedures performed between January 2015 and December 2018, using genomic array platform Affymetrix® CytoScan 750K. CNVs spanning less than 10 kb and trisomies 13, 18 and 21 were ignored. For the remaining CNVs the following information was obtained: prenatal sample number, chromosome number, start and stop position of the CNV (hg19), size of the CNV and copy number (i.e 0 for homozygous deletion, 1 for heterozygous deletion, 3 for heterozygous duplication and 4 for homozygous duplication). Using MATLAB, we scanned the chromosomes and counted the number of CNVs for each base pair. Base pairs with at least 30 CNVs were then aggregated into CNV regions (CNVRs). A Python script was developed in order to characterize all CNVs and CNVRs. Each CNV has a unique identifier and is characterized by chromosome number, start and stop position, size, copy number and the CNVR it belongs to (if it does). Each CNVR has a unique identifier and is characterized by chromosome number, start and stop position and number of CNVs that are included within it, according to their copy number. For this project we established a collaboration with Prof. Ron Unger's lab in Bar Ilan University.

To examine associations between prenatal CMA test indication and results with pregnancy outcomes, a database was constructed linking data from Hadassah cytogenetic lab and the electronic records of the obstetric departments. The lab provided information on test indication, demographic data and the reported CMA results of every women who underwent prenatal diagnosis between November 2013 and January 2018. Descriptive statistics (i.e. proportions) were used to describe study population and prevalence of pathogenic, VUS and benign results per indication. The Hadassah electronic medical database was used to obtain information about pregnancy outcomes of women from this cohort who gave birth at

Hadassah. The data includes biometric parameters, Apgar scores and information on perinatal complications. Logistic and linear regression models will be used to examine associations of test indication and pregnancy outcomes, adjusting for potential confounders, and to examine associations between specific CNVRs and pregnancy outcomes.

4. Findings

1. Experience and views of HCPs and women who underwent prenatal CMA -

Four major aspects emerged from preliminary data based on 30 interviews that were analyzed to date:

A. Limited pre-test understanding of the test's potential findings - The vast majority of women stated that they were not aware of the possibility of receiving uncertain results, despite having face-to-face counseling, and in this sense their choice to undergo prenatal test was not entirely informed. Women felt that pre-test understanding of the possibility of uncertain findings could have reduced their anxiety upon receiving such results. HCPs recalled a routine discussion of the possibility of uncertain findings with all women/couples. However, they felt that this information is highly complex for most counselees, especially given the limited timeframe and the stressful situation. Women and HCPs alike feel that when the pre-test counseling and the invasive procedure are carried-out on the same day, women/couples are mainly concerned by the procedure itself and cannot fully internalize the information.

B. Long-term concern for child's health - Women reported concern about their child's development, even after a seemingly healthy child was born, bearing in mind that a problem could emerge later in life. *"When he was born I was hysterical. He smiled all the time, and I was afraid. I was constantly looking at him. I was more anxious than with my two daughters"* (indication for prenatal diagnosis: elevated risk for Down syndrome in first trimester screening).

Several women stated that they repeatedly attributed any medical issue that arose to the CMA test result.

HCPs, from their point of view are well aware of the anxiety caused by VUS and SL disclosure during pregnancy and after birth. *“If you receive a VUS, you are not just going to be stressed until you give birth, you are going to be stressed until the child is 18”.* (Senior genetic counselor)

C. Varied impact of uncertain results on subsequent reproductive choices -

Some women expressed regret about performing CMA test because of the uncertainty of results and related anxiety and therefore declared they will avoid this test in their subsequent pregnancies. On the other hand, some participants wished to undergo CMA in future pregnancies as they perceived any genetic information to be of benefit. Few participants were indecisive regarding CMA tests in their next pregnancies.

D. Factors influencing the disclosure of test results - The majority of HCPs supported full-disclosure of uncertain results under the view that providing this information allows women/parents to make informed choices regarding the pregnancy's future.

HCPs pointed that with time and accumulated experience they feel more comfortable with disclosing uncertain results, and that they have developed a counseling strategy that reduces parental anxiety. *“When we first started to offer CMA, had we received results with SL we were stressed. But now we know that these SLs are common, and our attitude has changed. We know how to tell patients about it without causing them anxiety”* (Senior genetic counselor).

Non-disclosure is perceived by HCPs as paternalistic, and as not conforming to Israeli norms, where couples generally seek to avoid any risks for their future child. *“In Israel a 10% risk is considered significant, it is not perceived as low risk. I think this is the reason we report SL”* (Medical geneticist).

The minority of HCPs believe that low-penetrance SL should not be reported, as they cause anxiety and unjustified pregnancy terminations. Nevertheless,

they do report SL because of their fear of medical malpractice suits if a child is subsequently diagnosed with neurodevelopmental problems. Interviewees largely oppose parental-choice in disclosure of genomic information due to its complexity.

When asked about disclosure of adult-onset conditions in pregnancy, all HCPs agreed that these findings should be reported, especially because of their possible implications on parental health.

These results were submitted as an abstract to the 7th International Jerusalem Conference of Health Policy 2019.

2. Views of women after delivery on prenatal genomic testing and factors related with these views - Post-partum interviews with approximately 950 women, using a multiple-choice questionnaire, were conducted in maternity wards. Response rate was high, estimated at 76.4%.

Preliminary analyses were conducted in 750 of these women. Selected characteristic of these women are presented in the Table below:

Education and religiosity levels of study participants (N=750)		
	N	%
Education level		
Secondary school	312	42
Higher Education	430	57
Other	10	1
Level of religious observance		
Secular	174	23
Traditional	130	17
Orthodox	196	26
Ultra-orthodox	250	34

Women's responses clearly differed based on severity, treatment availability and penetrance of conditions. For example, 69.1% of women reported an interest in receiving genetic information on severe congenital diseases; compared to only 33.1% when treatment is unavailable; 65.1% expressed interest in receiving information when risk for autism spectrum disorders (ASD) was 40% as opposed to only 40.5% when ASD risk was 10%. Detailed information is presented in Table below:

Attitudes towards receiving genetic results in pregnancy: effects of severity, treatment availability and penetrance			
<i>"Imagine that during pregnancy a woman is able to choose which genetic information she would like to receive about her fetus. Please rate your agreement with women's choice of receiving genetic information on the following types of conditions":</i>			
Type of condition (severity and treatability)			
	agree	do not agree	undecided
Severe Congenital disorders	69.1%	27%	3.8%
Autism spectrum disorder (ASD)	68.5%	29.4%	2.1%
Treatable adult-onset disorders	61.3%	36.2%	2.5%
Non-treatable adult-onset disorders	33.1%	63.1%	3.8%
<i>"Advanced genetic testing occasionally identifies genetic changes that are associated with increased risk for a condition such as Autism. Following are three risk levels for Autism in the fetus. For each level please state your attitude towards proving genetic results to parents":</i>			
Level of risk of ASD (penetrance)			
	provide results	do not provide results	undecided
10%	40.5%	50.1%	9.5%
20%	51.4%	38.7%	9.9%
40%	65.1%	26.8%	8.1%

Psycho-social factors, such as educational attainment, level of religious observance, and degree of concern for newborn's health, were independently and significantly associated with responses. Specifically, women with an academic degree (compared with those who do not) and women reporting high concern for newborn's health (compared with those reporting moderate or no concern) were approximately twice more likely to report interest in receiving results on severe congenital conditions and ASD, but were not more likely to request results on non-treatable adult-onset diseases. Ultra-orthodox religious observance (compared with all other levels of observance) was related to a substantially reduced interest in receiving genetic results in general.

Associations of psycho-social factors with interest in receiving genetic results in pregnancy*						
	Would like to receive results on severe congenital diseases		Would like to receive results on ASD		Would like to receive results on non-treatable adult-onset diseases	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Academic degree	2.13	<0.001	1.73	0.007	0.90	0.549
Ultra-orthodox religious observance	0.12	<0.001	0.12	<0.001	0.25	<0.001
High concern for newborn	1.79	<0.003	2.03	<0.001	1.28	0.151

* Multivariable logistic regression models further adjusted for the women's age and

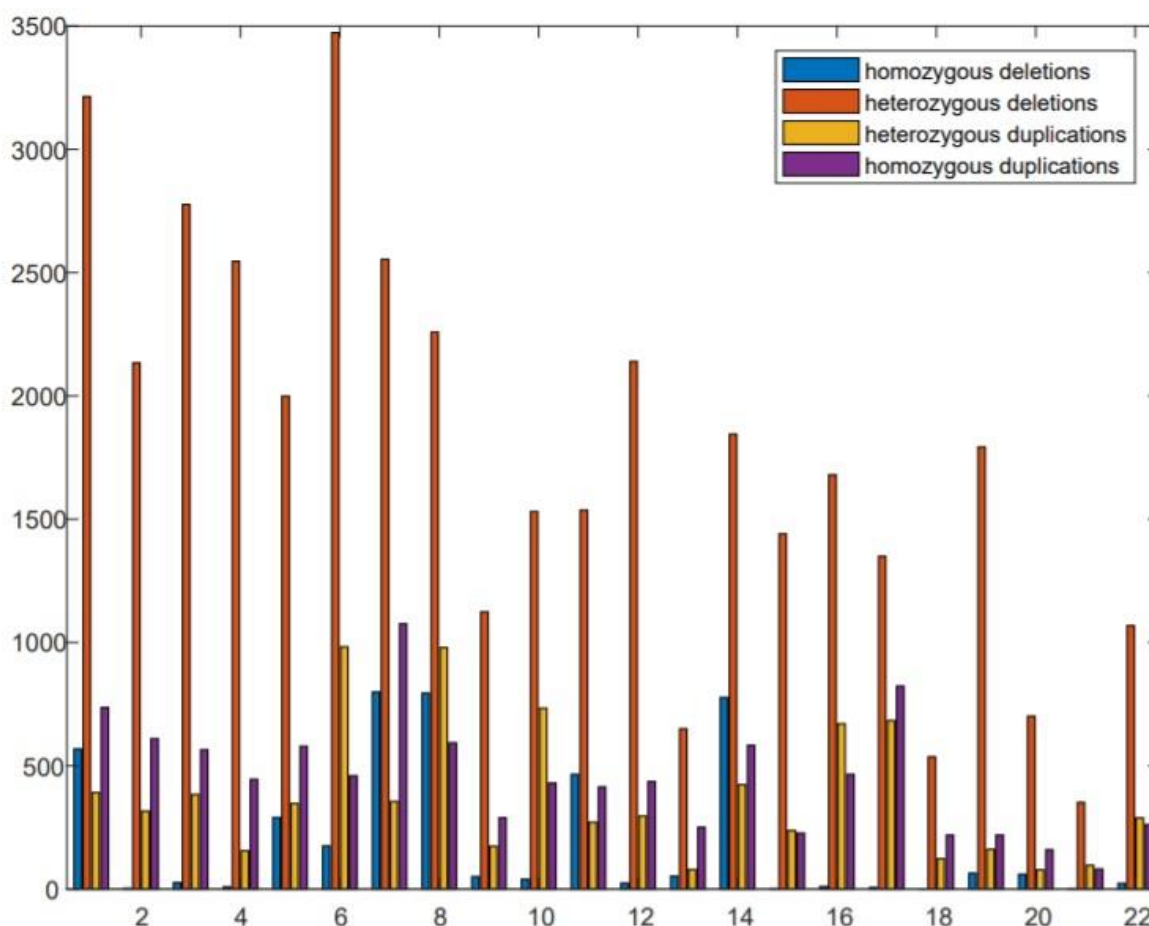
number of children

When asked who should decide what genetic results should be provided in pregnancy, 73% of participants thought that parents should be able to decide what results to receive.

In sum, these preliminary findings suggest that women recently giving birth in Israel are generally interested in receiving information in pregnancy on a range of genetic conditions, yet responses differ by characteristics of the condition and the respondent. Participants support autonomy of parents in deciding what information they should receive.

These findings were presented at the 13th Israel conference of Health Policy (2018) and in the 2018 annual conference of the European Society of Human Genetics.

3. Assemble and characterize a genomic database of CMA results - A total of 61,080 autosomal CNVs were found in 5,195 prenatal CMA samples from January 2015 until December 2018 (amniocentesis and chorionic villus sampling). Of these 4,240 (6.94%) are homozygous deletions, 38,701 (63.36%) are heterozygous deletions, 8,219 (13.46%) are heterozygous duplications and 9,920 (16.24%) are homozygous duplications (Figure below)



Mean size of CNVs is 152Kb and the median size is 36Kb. Recurrent CNVs were aggregated into 260 CNVRs. Mean size of CNVRs is 111Kb and median size is 34Kb. 6,970 prenatal tests were done in Hadassah between November 2013 and January 2018. Data from the genetic lab were recently linked to the electronic records of the obstetrics departments. The resulting database contains 2069 women who underwent CMA test and gave birth at Hadassah, and detailed information on their pregnancy outcome. Analysis of this extensive database is underway.

4. Development of a web-based pre-test preparation tool - Based on the above findings we have developed a tool that will be soon applied in the clinical setting of prenatal testing, aimed at facilitating informed choices of women/parents undergoing genomic tests in pregnancy. We constructed an online consent form, in which we embedded three types of animations that provide an explanation about

types of CMA results, beyond the clearly pathogenic results. These include SL, VUS and adult onset CNVs. The animations were designed by graphic artists to meet social and cultural norms of the heterogeneous Israeli population and provided in Hebrew, Arabic and English. After each animation, the women is prompted to make a choice regarding her wish to receive this specific type of finding. Additionally, women are able to raise concerns/questions related to CMA testing that will be forwarded directly to the genetics unit prior to the appointment. At the end of the online process an informed consent will be generated. Women will be asked to print the complete form and to hand it in before the invasive procedure. We will first apply this tool in Hadassah, where we plan to collect data on its utility and effectiveness. Based on the experience in Hadassah, we will offer other genetic centers to consider using this tool. We expect that women's understanding of the complexity of the types of CMA findings will substantially improve, as well as enable a more tailored genetic counseling approach.

5. Discussion and Conclusions

The present study is one of the few to provide a comprehensive understanding of the implications of advanced genomic tests in pregnancy for uptakers, potential uptakers and providers of such tests.

We found that potential users (i.e. postpartum women) generally understand the various types of findings that could be identified in genomic tests, including a subtle comprehension of differences in penetrance, severity, age of onset and actionability of the information. Degrees of religious observance, education and concern for newborn's health were significantly associated with respondents' quest for genetic knowledge. Our respondents were largely in favor of providing women with choice regarding the type of genomic findings they wish to learn on their fetuses.

Yet learning from women's actual experience with receiving uncertain genetic information on their fetuses, we found that women often do not understand, prior to testing, the possibility of receiving complex and indefinite results. HCPs on the other hand, report a pre-test discussion with women about potential results, including those with uncertain clinical significance. Similar to previous studies (14, 22), women in our study expressed both short- and long-term concern related to receiving uncertain genetic findings in pregnancy.

Prenatal genetic testing, including CMA, is traditionally offered after pre-test individual counseling. Our results show that such counseling may not adequately prepare women to the complexity of genomic information. It is therefore important to consider alternatives or improvement to the current practice. This is of special significance in the forthcoming era of non-invasive CMA testing (16-18). The expected number of women who will make use of such tests will be such that individual genetic counseling prior to testing will become impossible in practice. Alternatives to one-on-one counseling, such as group counseling, videotaped information, pamphlets, telemedicine, and interactive e-counseling tools, have previously been examined (19). The use of e-learning and decision aid tools, mainly as augmentation to conventional counseling, was shown to be equivalent to, or better than, in-person genetic counseling in promoting knowledge acquisition and was also effective in achieving long-term comfort with choices made (20-21). Yet data are lacking on the use of e-tools in the context of complex genetic tests in pregnancy, and on their effectiveness and acceptability by different user groups (test indication, level of education, genomic literacy, etc.). To the best of our knowledge, the web-based pretest preparation tool that we have developed in this study is the first tool to assist women in coping with advanced genomic testing. Further research is needed on the effectiveness of this tool in enhancing women's understanding and making informed choices in the context of prenatal genomic testing. Once these are established, such a tool could be incorporated into routine clinical care.

One of the strengths of our study is our ability to learn about women's actions and choices in subsequent pregnancies. Women's choices were varied, some avoiding complex genomic tests and uncertain results, some wishing to repeat testing as they perceive the information valuable, and some undecided. Women who perceived uncertain information as potentially beneficial justified their view by expressing their hope that new evidence regarding the clinical significance of the information will emerge in the future. However, HCPs who took part in our study did not perceive uncertain information as actionable. They acknowledge women's anxiety once receiving uncertain results, and the fear of litigation as a major factor dictating disclosure. In centers where choice is provided regarding the disclosure of uncertain results, HCPs are pleased when women choose against such disclosure.

Disclosure policy in the world ranges from full disclosure of all CNVs (in the U.S., for instance, 23) to non-disclosure of VUS and low-penetrance SLs that are not considered clinically helpful (in some European countries, 1,24). Based on our findings, we suggest a uniform disclosure policy in Israel, as detailed in the following section.

6. Policy Implications and Recommendations

Stemming from our study, we wish to propose two modifications to current practice in Israel concerning advanced genomic testing in pregnancy:

1. Pre-test preparation:

Given the complexity of the information and the stressful situation of many women (induced by their fear of the invasive procedure, and the identification of abnormal findings in ultrasound/biochemical screening tests), we recommend:

- a. Adding pre-test aids involving an explanatory animation about the test's potential findings. The tool should be easy to access, translated to all major languages spoken in Israel (Hebrew, Arabic, Amharic, English) and available to women sufficient time prior to testing.
- b. Assisting women in making informed choices regarding the use of advanced genomic tests in pregnancy by providing them with decision aid tools. A decision aid provides arguments in favor and against performing such tests and thus enables women/parents to reach a decision based not only on knowledge but also on their own cultural/social beliefs through the presentation of different relevant scenarios. If choice is given to women regarding various findings (such as VUS, SL, adult-onset conditions), separate decision aids should be prepared for each finding type, as the implications of each may differ.
- c. The effectiveness of these tools should be thoroughly explored in future research.

2. Disclosure policy:

Based on the empirical data gathered from all stakeholders taking part in this study (potential uptakers of advanced prenatal genomic technologies,

uptakers and HCPs), we recommend a uniform disclosure policy amongst all laboratories and genetics centers in Israel. We support adherence to the disclosure policy enacted in a few European countries where VUS and SL with low penetrance are largely not disclosed. This should be grounded in guidelines issued by the Israeli Association of Genetics, endorsed by the Ministry of Health. Hopefully uniformity and clear guidelines will facilitate disclosure based on actionability and professional judgment rather than fear of malpractice suits.

7. References

1. Vanakker O, Vilain C, Janssens K, et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: The Belgian approach to meet the challenges. *Eur J M Genet.* 2014;57(4):151-156.
2. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee opinion no. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1374-1377.
3. Hillman S, McMullan D, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013;41(6):610-620.
4. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med.* 2012;15(6):478-481.
5. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum genet.* 2012;131(3):513-523.
6. Cavalli P, Cavallari U, Novelli A. Array CGH in routine prenatal diagnosis practice. *Prenatal diagnosis.* 2012;32(7):708-709.
7. Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, Ogilvie CM, Izatt L. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array comparative genomic hybridisation: what are the issues? *J Med Genet.* 2011; 48(8):535-9.
8. Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhusz G, Dierickx K, Van Den Bogaert K, Menten B, Janssens S, Defoort P, Roets E, Sleurs E, Keymolen K, De Catte L, Deprest J, de Ravel T, Van Esch H, Fryns JP, Devriendt K, Vermeesch JR. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med* 2014; 16(6):469-76.

9. Joo Wook Ahn, Susan Bint, Melita D. Irving, Phillipa M. Kyle, Ranjit Akolekar, Shehla N. Mohammed and Caroline Mackie Ogilvie. A new direction for prenatal chromosome microarray testing: software-targeting for detection of clinically significant chromosome imbalance without equivocal findings. *PeerJ* 2014; 22;2:e354.
10. Faas BH, van der Burgt I, Kooper AJ, Pfundt R, Hehir-Kwa JY, Smits AP, de Leeuw N. Identification of clinically significant, submicroscopic chromosome alterations and UPD in fetuses with ultrasound anomalies using genome-wide 250k SNP array analysis. *J Med Genet* 2010;47:586–594.
11. Bernhardt BA, Kellom K, Barbarese A, Faucett WA, Wapner RJ. An exploration of genetic counselors' needs and experiences with prenatal chromosomal microarray testing. *J Genet Couns.* 2014; 23(6):938-47.
12. Mikhaelian M, Veach PM, MacFarlane I, LeRoy BS, Bower M. Prenatal chromosomal microarray analysis: a survey of prenatal genetic counselors' experiences and attitudes. *Prenatal diagnosis.* 2013;33(4):371-377
13. Hillman SC, Skelton J, Quinlan-Jones E, Wilson A, Kilby MD. "If it helps..." the use of microarray technology in prenatal testing: Patient and partners reflections. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161(7):1619-1627
14. Bernhardt BA, Soucier D, Hanson K, Savage MS, Jackson L, Wapner RJ. Women's experiences receiving abnormal prenatal chromosomal microarray testing results. *Genet Med.* 2013;15(2):139-145.
15. Srebniak M, Boter M, Oudesluijs G, Joosten M, Govaerts L, Van Opstal D, Galjaard RJ. Application of SNP array for rapid prenatal diagnosis: implementation, genetic counselling and diagnostic flow. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(12):1230-7.
16. Lo YM, Chan KC, Sun H, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med.* 2010;2(61):61ra91.
17. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med.* 2012;4(137):137ra176.
18. Juneau K, Bogard PE, Huang S, et al. Microarray-based cell-free DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):282–286.
19. Pacyna JE, Radecki Breitkopf C, Jenkins SM, et al. Should pretest genetic counselling be required for patients pursuing genomic sequencing? Results from a survey of participants in a large genomic implementation study. *J Med Genet.* 2018.
20. Birch PH. Interactive e-counselling for genetics pretest decisions: where are we now? *Clin Genet.* 2015;87(3):209–217.
21. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(12):1210–1217.

22. Werner-Lin A, Walser S, Barg FK, Bernhardt BA. “They Can’t Find Anything Wrong with Him, Yet”: Mothers’ experiences of parenting an infant with a prenatally diagnosed copy number variant (CNV). *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):444–451.
23. Medicine CoGatSfM-F. Committee opinion no. 682: Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e262–e268.
24. Gardiner C, Wellesley D, Kilby MD, Kerr B, Bailey D. Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy. Unique document no. G144 2015. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/bdde58eb-4852-4ce8-95f6325a71c3d550.pdf> Accessed March 30, 2019.

Appendix 1 – HCPs interview guide

קווים מנחים ושאלות לראיונות העומק עם אנשי מקצוע

כמה שנים אתה מיינץ בנושא אבחון טרום לידתי? כמה ייעוצים בממוצע להערכתך בחודש?
1. שגרת עבודה:

- א. תאר לי את תהליך האבחון הטרומ-לידתי כפי שהוא מתבצע במכון שלך.
- ב. האם אנשים מגיעים ליעוץ עם ידע מוקדם לגבי CMA או אקסום?
- ג. מהי הבדיקה הרוטינית המבוצעת במכון שלך בדיקורים? האם הבדיקות מבוצעות במעבדה שלכם או במעבדה חיצונית?
- ד. האם מציעים באופן שגרתי בדיקות נוספות מעבר לקרייטיפ או רק במקרה של מומים? אילו בדיקות נוספות מוצעות? מתי מציעים WES?
- ה. באיזו פלטפורמה משתמשים ל-CMA? האם מציעים שבב "מוכון" או "מורחב"?
- ו. האם הבדיקות כפי שהן מוצעות היום מספיקות לטעמך? האם יש לך השגות או הצעות לשיפור?
- ז. בדיקת ההורים – האם דגימת דם נלקחת באופן שגרתי בזמן הדיקור או רק במקרים מיוחדים?

2. רצון הנבדקות:

- א. מהם השיקולים של נשים בעד או נגד בדיקת CMA?
- ב. האם ניתנת לנשים האפשרות לבחור איזה מידע ברצון לקבל מבדיקת CMA? מדוע?
- האם את חושבת אחרת? האם יש חשיבות לחדירות?
- ג. האם אוכל לקבל את טופס ההסכמה שלכם לבדיקות CMA ואקסום? האם היו בו שינויים עם הזמן? מי ניסח אותו?
- ד. האם מוצעת לנבדקות האפשרות שלא לקבל VOUS? מה אתה מגדיר כ-VOUS?
- ה. על פי הספרות הרפואית, אחוז יחסית גבוה של נבדקות מעידות כי היו רוצות לקבל מידע על VOUS וממצאים מקריים. האם זה תואם למה שאתה רואה במרפאה? האם לדעתך בדיעבד אנשים מתחרטים על כך?

3. פענוח התוצאות ודיווח:

- א. מי מנתח את תוצאות ה-CMA או האקסום? האם מעורבים בכך אנשי מקצוע מתחום הביו-אינפורמטיקה?
 - ב. מהם היחסים מבחינת פענוח התוצאות בין המעבדה והמרפאה? האם זה השתנה כתוצאה מהכניסה של הבדיקות המתקדמות? מה המצב הרצוי מבחינתך?
 - ג. האם הדיווח של ה-CMA נעשה על פי הקריטריונים של נייר העמדה?
 - ד. איך אתם מסווגים ממצאים של Susceptibility loci? כמו למשל NIPA? איך זה מדווח?
האם קיים שוני בסיווג או בדיווח בהריונות עם סיכון מוגבר מול סיכון נמוך? מי קיבל את ההחלטה על הסיווג?
 - ה. האם ההתנהלות במכון השתנתה מאז שנייר העמדה קיים?
 - ו. האם המעבדה צריכה לדעתך לדווח לגנטיקאי על כל ממצא חריג או לסנן את המידע?
- בבליגה, שדומה לישראל מבחינת גודל האוכלוסייה ומספר המכונים הגנטיים (שמונה) קיימת אפשרות לפנות לוועדה אד-הוק שמורכבת משני קלינאים ושני אנשי מעבדה מכל מכון גנטי ולקבל חוות דעת לגבי ממצא שמתלבטים לגביו. זו ועדה און-ליין והתשובה (קונצנזוס) של חברי הוועדה אמורה להתקבל תוך 24-48 שעות.
- ז. האם ועדה כזו היתה מסייעת לך? האם קיימת לדעתך חשיבות לאחידות בדיווח בין מכונים שונים?

- ח. אני משערת שנתקלת באתרים גנומיים שמוגדרים כ-Susceptibility loci (SL) – אתרים המעלים סיכון לבעיות נוירולוגיות כגון אוטיזם ואפילפסיה – למשל חסר של 15q13.3 הכולל את הגן CHRNA7. האם לדעתך צריך לדווח על אתרים כאלו? האם מאחז חדירות מסוימת? האם צריך לתת לנבדקות את זכות הבחירה?
- ט. האם נתקלת בחסרים שכוללים גנים למחלות של הגיל המבוגר? מי היה מעורב בהחלטה מה לעשות עם המידע? כיצד התקבלה החלטה אם כן או לא לדווח? מה היתה תגובת הזוג (אם דווח)? האם בפעם הבאה שתיתקל בממצא דומה תנהג בצורה דומה?
- י. תוכל לתת דוגמא לממצא שדווח שחשבת בדיעבד כי עדיף היה לא לדווח?
- יא. מהן התגובות של נשים או זוגות לקבלת VOUS, מידע על מחלות של הגיל המבוגר, או מידע על נשאות של מחלה רצסיבית- מנקודת הראות שלך?
- יב. איך לדעתך משתלב החשש מתביעות משפטיות בפרקטיקת הדיווח?

4. ניסיון וידע:

- א. האם אי פעם עברת קורס מסודר בנושא CMA וכלים ביואינפורמטיים? אם לא – כיצד רכשת את הידע בנושא?
- ב. האם היית מעוניין להשתתף בקורס כזה? באיזה קורסים נוספים או השתלמויות היית מעוניין?
- ג. כיצד אתה מתמודד עם מסירת תוצאות שאינן חד-משמעיות? האם נעזרת באנשי מקצוע מתחומים אחרים בעת מסירת התוצאות? או לאחר מכן? (גם עבור תמיכה בך כאיש מקצוע וגם עבור תמיכה במטופלים)

5. חוות דעת נוספות:

- א. האם נתת חוות דעת נוספות על ממצאים וייעוצים ממכון גנטי אחר?
- ב. האם אתה נוהג להפנות נועצים לחוות דעות נוספות?

6. הפסקות הריון:

- א. האם נתקלת במקרה של הפסקת הריון בגלל VOUS? מה הרגשת לגבי זה?
- ב. האם נתקלת בהפסקת הריון בגלל מחל של הגיל המבוגר? כיצד אתה מרגיש לגבי הפסקות הריון בגלל מחלות של הגיל המבוגר?

7. RE-CONTACT:

- העניין של re-contact הוא נושא מאוד "חם" לאחרונה בגנטיקה, בעיקר בגלל הבדיקות הכלל הגנומיות.
- א. מה דעתך בנושא - לגבי ממצאים שדווחו בעבר כ- VOUS או Likely pathogenic והיום מוגדרים אחרת: האם יש לאנשי המקצוע מחויבות ליצור קשר עם המשפחות? האם האחריות לבירור ולהתעדכנות צריכה להיות מוטלת על המשפחה?

8. האם תוכל לספר על יעוץ מאתגר במיוחד בתחום ה-CMA?

ליועצות/רופאות/נשות מעבדה: אם את היית בהריון בשנים האחרונות – האם עברת בדיקה חודרנית? במה בחרת? קרייטיפ, CMA, WES?

Appendix 2 – Women interview guide

קווים מנחים ושאלות לראיונות העומק עם נשים שביצעו בדיקות שבב גנטי

1. תהליך ביצוע בדיקת CMA בהריון הקודם:
 - מתי בוצע אבחון טרום לידתי?
 - מאיזו סיבה?
 - מה היו התוצאות?
2. הסבר לפני ביצוע הבדיקה:
 - האם עברת ייעוץ גנטי לפני ביצוע בדיקת CMA?
 - קיבלת הסבר מרופא נשים?
 - קראת דפי הסבר?
 - האם קראת באופן עצמאי על הבדיקה לפני הייעוץ הגנטי/דיקור? אם כן - באלו תחושות הגעת לייעוץ?
3. מידע שקיבלת בייעוץ הגנטי לפני הבדיקה:
 - האם הוסבר לך לגבי סוגי התוצאות האפשריות?
 - האם ניתנה לך אפשרות לבחור איזה מידע ברצונך לקבל? במידה וכן - מה בחרת? למה?
 - האם ידעת מה האפשרויות העומדות בפניך לאחר קבלת התוצאות?
 - איך המידע שקיבלת בייעוץ הגנטי השפיע על החלטתך לבצע בדיקת CMA?
4. האם הייתה התלבטות אם לבצע אבחון גנטי?
 - במידה ולא - מדוע?
 - במידה וכן - מדוע?
 - עם מי התייעצת?
 - במידה ויש בן זוג - מה היה החלק שלו בתהליך? מה הייתה עמדתו?
5. איך עברה תקופת ההמתנה לתוצאות הבדיקה? איך את מעריכה את רמת הדאגה בתקופה זו? מ-1 (כלל לא) עד 5 (מאוד)?
 - 6. תהליך של קבלת התוצאות:
 - הוזמנת טלפונית למרפאה?
 - על ידי מי?
 - מה הייתה תגובתך למסירת התוצאה והזמנה לייעוץ הגנטי?
 - 7. ייעוץ קבלת התוצאות:
 - עם מי הגעת לייעוץ?
 - מה הבנת מההסבר שקיבלת בייעוץ הגנטי?
 - איך את מעריכה רמת ההבנה של המידע שקיבלת בייעוץ הגנטי? מ-1 עד 5?
 - האם את זוכרת מה היה כתוב בדו"ח התוצאה? מה הבנת מדוח התוצאות?
 - מה הערכת הסיכון לעובר שקיבלת בייעוץ?
 - מה הבנת לגבי הבריאות הכללית של העובר? מהן המחלות שנשללו? מהן המחלות שלא נשללו?
 - עד כמה הייעוץ הגנטי בו קיבלת את התוצאות עזר לקבלת ההחלטה לגבי המשך הריון?
8. מי עזר לך להתמודד עם המידע?

- רופא מטפל?
- האם הלכת לחוות דעת נוספת?
- האם נעזרת בדעה של מומחה בתחום אחר (לא גנטיקאי)?
- מאגרי מידע?
- קרובים וחברים?
- 9. רמת החרדה\הדאגה כלפי התוצאות:
 - איך קיבלת את התוצאות מבחינה רגשית?
 - איך את מעריכה את רמת הדאגה כלפי התוצאות? מ-1 עד 5?
 - איך זה התבטא?
 - האם תוצאות הבדיקה ליוו אותך במהלך ההריון?
 - שאלות הבאות מתייחסות רק לנשים שילדו ולא לאלו שעברו הפסקת הריון.
 - האם תוצאות הבדיקה ליוו אותך גם לאחר הלידה?
 - ספרי לי קצת על הילד. איך הוא מתפתח?
 - האם שיתפת את רופא הילדים בתוצאות הבדיקה? אם כן, מה גישתו?
 - האם היחס שלך כלפי הילד דומה או שונה יחסית לשאר הילדים בבית? אם שונה, במה?
 - אם יש עוד ילדים בבית, זה גרם לך לחשוב על הילדים שיש לך?
- 10. שלמות עם ההחלטות:
 - האם את שלמה עם החלטתך לבצע בדיקת CMA באבחון טרום לידתי?
 - אם היו מעמידים אותך שוב בפני הבחירה האם היית עושה בדיקת CMA?
 - האם את שלמה עם החלטתך לגבי המשך ההריון?
 - האם את מעוניינת לבצע בדיקת CMA ולבדוק את אותו השינוי שנמצא בכל הריון עתידי?
 - מה היית ממליצה לחברה שהייתה נמצאת במצב דומה?
- 11. שאלות היפותטיות:
 - אם היית מקבלת תוצאה שבה בעובר נמצא שינוי שיגרומי לנטייה לחלות במחלה כלשהי בגיל מבוגר, כמו סרטן לדוגמה, מה את חושבת שהיית עושה? למה?
 - אם היו שואלים אותך אם את מעוניינת לקבל תוצאות מעין אלו, מה את חושבת?
 - אם אצל העובר היה מתגלה שינוי שמגביר סיכון לסרטן, סיכוי סביר שזה שינוי שהוא ירש ממך\בעלך, ולכן את או הוא בסיכון מוגבר לחלות. האם זה מידע שהיית רוצה לקבל?
 - יש סוג של שינויים שעשויים להתגלות בבדיקה שגורמים למחלה מולדת קשה אצל העובר רק אם יחד עם שינוי זה קיים שינוי נוסף, שהבדיקה לא מגלה. סיכון זה הוא נמוך בסה"כ, וכדי לשלול שינוי נוסף, ניתן לבצע בדיקה נוספת שעלותה כ- 3000 ש"ח. האם היית רוצה לקבל מידע מסוג זה? למה?
- 12. דעה של האישה לגבי בדיקת CMA באבחון טרום לידתי ותהליך מתן מידע לפני ביצועה ואחרי התוצאות:
 - מה לדעתך היתרונות והחסרונות של בדיקת CMA באבחון טרום לידתי?
 - האם לדעתך אישה צריכה לבחור אילו תוצאות לקבל או שצריכה להיות החלטה כללית ע"י המומחים בתחום לגנטיקה רפואית?

- מה את חושבת צריך לשפר בייעוץ הגנטי לפני ביצוע אבחון טרום לידתי (אם בכלל)? האם מבחינתך מספיק לקבל דפי הסבר או לראות סרטון שכולל הסבר?
- באיזו צורה לדעתך מומלץ להעביר מידע מסוג זה? עד כמה לדעתך צריך להרחיב את ההסבר לפני ביצוע הבדיקה?
- האם לדעתך צריך לשפר את תהליך מסירת התוצאות ואיך?
- מי לדעתך קהל היעד של הבדיקה? נשים בסיכון? כל הנשים בהריון? למה?

Appendix 3 – Post-partum questionnaire**שאלונים ליולדות**

מזל טוב להולדת בנך/בתך.
אנו פונים אליך כחלק ממחקר הנערך בשיתוף פעולה בין המרכז הרפואי הדסה ובית הספר לבריאות הציבור באוניברסיטה העברית.

המחקר בודק עמדות של נשים לגבי בדיקות גנטיות בהריון.

המחקר כולל מילוי שאלון, והינו אנונימי לחלוטין.

מילוי השאלון ייארך כ-15-10 דקות.

בכל שאלה - אנא אל תהססי לפנות לחוקרת הראשית, דר' שירי שקדי-רפיד, בטלפון: 0549925660
(המרכז הרפואי הדסה) או לחוקרת המשנה ויטליה ליבמן, בטלפון: 0507293271 (המרכז הרפואי רבין)

1. תאריך מילוי השאלון _____

2. תאריך לידת התינוק _____

3. כמה ילדים יש לך?

4. כמה הריונות היו לך?

5. להערכתך, ביחס לנשים הרות אחרות, מספר הבדיקות שעברת בהריון האחרון היה:

א. גבוה יותר

ב. דומה

ג. נמוך יותר

ד. לא יודעת

6. עד כמה בריאותו של היילוד העסיקה אותך במהלך ההריון האחרון?

א. לא חשתי דאגה לגבי בריאות היילוד

ב. חשתי דאגה מסוימת לגבי בריאות היילוד

ג. חשתי דאגה מרובה לגבי בריאות היילוד

7. האם עברת בדיקת סיסי שליה או מי שפיר בהריון האחרון? כן / לא [אם לא – לעבור לשאלה 9]

8. מאיזו סיבה בוצעה הבדיקה? (אפשר לסמן יותר מתשובה אחת)

א. רצון אישי, ללא סיבה רפואית – כן / לא

ב. גיל מעל 35 – כן / לא

ג. המלצה רפואית בעקבות ממצאים חריגים בבדיקות הריון – כן / לא

ד. נשאות למחלה תורשתית – כן / לא

ה. סיבה אחרת - _____

כיום מוצעות בדיקות מתקדמות, המסוגלות לזהות בבדיקות סיסי השליה ומי השפיר מספר גדול של מחלות גנטיות. השאלות הבאות מתייחסות לסוגי ממצאים העשויים להתגלות בבדיקות הגנטיות המתקדמות במהלך ההריון.

9. דמיני שכל אישה יכולה לבחור במהלך ההריון איזה מידע גנטי היא רוצה לקבל לגבי העובר שלה.

אנא דרגי מהי מידת ההסכמה שלך עם רצון האישה לקבל מידע גנטי לגבי כל אחד מהמצבים

הבאים:

מתנגדת מאוד	מתנגדת במידה מסוימת	אין לי דעה בנושא	מסכימה במידה מסוימת	מסכימה מאוד	
					מחלות חמורות המובילות למוות בילדות

					פיגור שכלי
					אוטיזם
					מחלות נפש
					מחלות חמורות שאינן מופיעות בגיל הילדות והנעורים ויש להן טיפול או מניעה בגיל המבוגר, כגון סרטן השד
					מחלות חמורות שאינן מופיעות בגיל הילדות והנעורים, ואשר אינן ניתנות לטיפול או מניעה נכון להיום, כגון אלצהיימר

10. כעת נתמקד במחלות המופיעות רק בגיל המבוגר, כלומר אינן מולדות ולא מופיעות בגיל הילדות והנעורים, כגון סרטן השד ואלצהיימר. הבדיקות הגנטיות של העובר במהלך ההריון יכולות להצביע על סיכון מוגבר למחלות כאלו. נשים מעלות טיעונים שונים בעד ונגד קבלת מידע זה על העובר. אנא דרגי את מידת ההסכמה שלך עם הטענות הבאים:

מתנגדת מאוד	מתנגדת במידה מסוימת	אין לי דעה בנושא	מסכימה במידה מסוימת	מסכימה מאוד	
					אני אשקול הפסקת הריון במקרה של מחלה ללא טיפול כגון אלצהיימר
					ארצה לדעת על הסיכון המוגבר מראש, כדי לעזור לילד להיערך לסיכון הצפוי לו בגיל מבוגר
					אני אשקול הפסקת הריון במקרה של מחלה שיש לה טיפול או מניעה בגיל המבוגר, כגון סרטן השד
					אם אין טיפול למחלה, אין טעם לדעת

11. בהכירך את עצמך, האם את חושבת שהידיעה כי ילדך בסיכון לפתח מחלה בגיל המבוגר היתה

גורמת לך למתח וחרדה בהמשך החיים?

א. לא

ב. במידה מועטה

ג. במידה מסוימת

ד. במידה רבה

ה. במידה רבה מאוד

12. כאשר בבדיקה הגנטית של העובר נמצא כי הוא בסיכון מוגבר לחלות בבגרותו במחלות כמו סרטן השד או אלצהיימר, ייתכן כי גם אחד מהוריו בסיכון מוגבר לחלות. דרגי את מידת ההסכמה שלך עם ההיגדים הבאים:

מתנגדת מאוד	מתנגדת במידה מסוימת	אין לי דעה בנושא	מסכימה במידה מסוימת	מסכימה מאוד	
					אני רוצה לדעת אם אני או בן זוגי בסיכון מוגבר לחלות במחלה שיש לה טיפול או מניעה
					אני רוצה לדעת אם אני או בן זוגי בסיכון מוגבר לחלות במחלה שאין לה טיפול או מניעה

13. בבדיקות הגנטיות המתקדמות ניתן לעתים לזהות בעובר שינויים אשר מצביעים על עליה בסיכון לבעיה כגון אוטיזם, אולם אינם מאפשרים לקבוע חד משמעית אם היילוד יהיה עם אוטיזם או לא. לפניך שלוש דרגות סיכון לאוטיזם, עבור כל אחת מהן קבעי מהי עמדתך כלפי מסירת המידע להורים:

אין לי עמדה ברורה בנושא	אין למסור את המידע להורים	יש למסור את המידע להורים	
			10% סיכון או פחות – כלומר, לכל היותר 1 מתוך עשרה ילדים הנושאים את השינוי הגנטי הזה יאובחן עם אוטיזם ותשעה ילדים יהיו בריאים  [באיור – צהוב=ילד עם אוטיזם, כחול=ילד בריא]
			20% סיכון – כלומר, 2 מתוך עשרה ילדים הנושאים את השינוי הגנטי הזה יאובחנו עם אוטיזם ושמונה ילדים יהיו בריאים  [באיור – צהוב=ילד עם אוטיזם, כחול=ילד בריא]
			40% סיכון – כלומר, 4 מתוך עשרה ילדים הנושאים את השינוי הגנטי הזה יאובחנו עם אוטיזם וששה ילדים יהיו בריאים  [באיור – צהוב=ילד עם אוטיזם, כחול=ילד בריא]

14. מי לדעתך צריך לקבוע אילו ממצאים צריך לדווח לאישה או להורים? (אפשר לסמן יותר מתשובה אחת)

- א. האשה או ההורים – כן/לא
 ב. גנטיקאית ו/או יועץ/ת גנטית – כן/לא
 ג. רופא/ת נשים – כן/לא
 ד. משרד הבריאות – כן/לא

15. האם יש לך ילדים או אחים שאובחנו עם בעיה רפואית או התפתחותית משמעותית כגון מום מולד, עיכוב התפתחותי או אוטיזם? _____

השאלות הבאות מתייחסות לכמה נתונים כלליים עליך, אשר יעזרו לנו בניתוח השאלונים:
 16. המשפטים הבאים שואלים על ההרגשה הכללית שלך ב- 30 הימים האחרונים. בכלשאלה, בחר/י בבקשה את המספר המתאר בצורה הטובה ביותר כמה זמן הרגשת את ההרגשה הזו, מ-1 כל הזמן עד 5- בכלל לא.

[יש להקריא את הסקלה עבור כל אחת מ-6 השאלות כך: "1- כל הזמן 2- רוב הזמן... וכן הלאה עד 5]

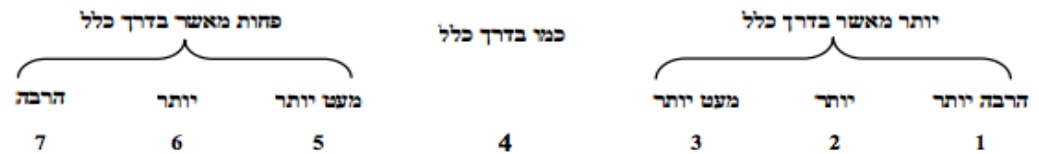
ב-30 הימים הללו, כמה זמן	כל הזמן	רוב הזמן	כמחצית הזמן	חלק קטן מהזמן	בכלל לא
20. הרגשת עצבנות	1	2	3	4	5
21. הרגשת חוסר תקווה	1	2	3	4	5
22. הרגשת חסר/ת מנוחה וחסר/ת שקט	1	2	3	4	5
23. הרגשת כל כך מדוכא/ת ששום דבר לא יכול היה לשמח אותך	1	2	3	4	5
24. הרגשת שכל דבר מחייב מאמץ	1	2	3	4	5
25. הרגשת חסר/ת ערך	1	2	3	4	5

17. בשאלות הקודמות נשאלת איך הרגשת ב- 30 הימים האחרונים.

אם תתייחס/י לכל הדברים שהרגשת ביחד, האם ב- 30 הימים האחרונים הרגשת את הדברים האלה יותר מאשר בדרך כלל, כמו תמיד או פחות מאשר בדרך כלל.

[מראיית: קודם להקריא "יותר מאשר בד"כ" / "כמו בד"כ" / "פחות מאשר בד"כ" – ובהתאם

לתשובה לעבור לסקלה היותר מפורטת]



18. בת כמה את? _____

19. כיצד היית מגדירה את רמת הדתיות שלך?

a. חילונית

b. מסורתית

c. דתיה

d. חרדית

20. מהו מוסד הלימודים האחרון אותו סיימת?

a. אוניברסיטה/מכללה

b. מוסד על-תיכוני אחר

c. תיכון/סמינר לבנות

d. בית ספר יסודי

e. אחר

21. האם יש לך תואר אקדמי?

a. לא [דלג לשאלה 21]

b. כן

22. [אם כן] איזה תואר?

a. תואר ראשון

b. תואר שני

c. דוקטורט

23. האם יש לך תעודה המעידה על הכשרה מקצועית?

a. לא

b. כן

24. [אם כן] איזו הכשרה?

במה את עוסקת?

אני רוצה לשוב ולהודות לך על שיתוף הפעולה ולאחל לך ולרך הנולד בריאות שלמה ומזל טוב.