

Onderwerp:	<b>Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) in combinatie met HLA-typering van IVF-embryo's ten behoeve van eventuele stamceltransplantatie is verzekerde prestatie</b>
Samenvatting:	Verzekerde heeft een zootje met een ernstige vorm van bèta-thalassemie. De ouders hebben een verdere kinderwens en willen preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) om te voorkomen dat hun volgende kind ook bèta-thalassemie heeft. Daarnaast wensen zij weefseltypering (HLA-typering) bij hun eventuele IVF-embryo's om zo mogelijk uit de niet genetisch belaste embryo's diegene te kiezen, die HLA-identiek is aan hun zieke zoon. Het broertje of zusje dat zo geboren wordt, kan dan als stamcel donor fungeren. De verschillende onderdelen van deze behandeling kunnen worden aangemerkt als zijnde conform de stand van de wetenschap en praktijk. De (ethische) aanvaardbaarheid van HLA-typering (donorselectie) in deze omstandigheden is breed aanvaard als het gaat om een IVF/PGD-procedure die op zichzelf al geïndiceerd was voor het aanstaande kind zelf.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	24 september 2007

Onderstaand de volledige uitspraak.

### De adviesaanvraag

Verzekerde heeft een zootje met een ernstige vorm van bèta-thalassemie. Zij en haar man, vader van het patiëntje, hebben verdere kinderwens en willen preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) om te voorkomen dat hun volgende kind ook bèta-thalassemie heeft. Daarnaast wensen zij weefseltypering (HLA-typering) bij hun eventuele IVF-embryo's om zo mogelijk uit de niet genetisch belaste embryo's diegene te kiezen, die HLA-identiek is aan hun zieke zoon. Het broertje of zusje dat zo geboren wordt, kan dan als stamcel donor fungeren.

De zoon met bèta-thalassemie heeft nu al een forse ziektelast met regelmatig ziekenhuisopnames voor bloedtransfusies. Zonder bloedtransfusies is de ziekte binnen enkele jaren fataal. Maar ook met bloedtransfusies zijn problemen te verwachten zoals ijzerstapeling. Nu al is er bij hem een aanmerkelijke morbiditeit die alleen maar zal toenemen. De ouders wensen voor hun zieke zoon een behandeling met stamceltransplantatie (SCT) van een verwante, passende donor.

De zorgverzekeraar vraagt of in deze situatie aanspraak bestaat op PGD naar bèta-thalassemie, gecombineerd met HLA-typering (bij wijze van selectie van een HLA-identieke verwante donor) en zo ja, of dit in het buitenland kan geschieden.

### Wet- en regelgeving

Met betrekking tot deze adviesaanvraag zijn de volgende bepalingen van belang.

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringswet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld.

Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (hierna: Bzv).

Trefwoorden: PGD voor beta-thalassemie met HLA-typering

*Uitspraken [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) - 27028502 (27070951)*

Artikel 2.1, eerste lid, Bzv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.

Artikel 2.1, tweede lid, regelt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.1, derde lid, Bzv bepaalt dat (...) de verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Artikel 2.4, eerste lid, van het Bzv bepaalt dat geneeskundige zorg de zorg omvat zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.

Artikel 2, lid 1 WBMV: Indien gewichtige belangen daartoe aanleiding geven, kan Onze Minister bij ministeriële regeling bepalen: a. dat het verboden is zonder zijn vergunning medische verrichtingen van een bij de regeling aangegeven aard uit te voeren.

Planningsbesluit "Regeling klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing".

## **De opbouw van het advies**

Het advies is opgebouwd aan de hand van de volgende vragen:

1. Is allogene stamceltransplantatie (SCT) van een HLA-identieke donor bij bèta-thalassemie een behandeling volgens de stand van de wetenschap en praktijk?
2. Is een IVF met PGD in geval van risico op bèta-thalassemie volgens de stand van wetenschap en praktijk?
3. Is uitbreiding van PGD naar bèta-thalassemie met HLA-typering – bij wijze van donorselectie - conform de stand van wetenschap en praktijk?
4. Hoe staat het met de opvattingen over de (ethische) aanvaardbaarheid van HLA-typering (donorselectie) in deze omstandigheden?
5. Is in deze situatie PGD met HLA-typering wettelijk toegestaan, ook als dat gebeurt in een buitenlandse instelling?

De eerste vier vragen worden succesievelijk beantwoord onder het kopje "medische beoordeling". De laatste vraag is van juridische aard en wordt dan ook beantwoord onder het kopje "juridische beoordeling". De nummers die tussen haakjes staan vermeld, verwijzen naar de literatuurlijst (1 - 31) op pagina 7.

## **Medische beoordeling**

Voor een medische beoordeling van uw adviesaanvraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. De medisch adviseur deelt het volgende mee.

Dit advies gaat uit van het gegeven dat de ouders al besloten hebben om bij hun kindervens en hun genetische probleem niet de weg te volgen van spontane zwangerschap met eventuele abortus provocatus als - bij prenatale diagnostiek (PND) - blijkt dat de aanstaande moeder weer zwanger is van een bèta-thalassemie-kind. De ouders hebben gekozen voor de weg van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Dit advies gaat voor deze concrete casus dan ook niet in op de vraag naar de verschillen in uitkomsten tussen de PND en de PGD strategie.

Beantwoording van de vragen.

### ***1. Is allogene stamceltransplantatie (SCT) van een HLA-identieke donor bij bèta-thalassemie een behandeling volgens de stand van de wetenschap en praktijk?***

In opdracht van het CVZ heeft het IMTA gerapporteerd over de stand van wetenschap en praktijk omtrent de indicaties voor SCT (1). Eén van de conclusies is, dat voor bèta-thalassemiepatiënten een allogene SCT met stamcellen van een HLA-identieke familiedonor de best mogelijke behandeling is. Deze behandeling geeft uitzicht op genezing. Het CVZ heeft de inhoud van dit rapport overgenomen en hierop zijn advies over SCT gebaseerd (2).

Het antwoord op de vraag is dus bevestigend: In deze situatie is dus allogene SCT van een HLA-identiek broertje of zusje een medisch-specialistische behandeling volgens de stand van de wetenschap.

### ***2. Is een IVF met preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) in geval van risico op bèta-thalassemie volgens de stand van wetenschap en praktijk?***

*2a korte algemene inleiding over PGD in het algemeen.*

Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) is: zoeken naar een erfelijke ziekte door genetisch onderzoek aan cellen van embryo's, voorafgaand aan eventueel plaatsen in de baarmoeder.

Trefwoorden: PGD voor beta-thalassemie met HLA-typering

*Uitspraken [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) – 27028502 (27070951)*

IVF is hiervoor dus nodig. De bedoeling is, om langs deze weg embryo's te selecteren, die de gezochte afwijking niet hebben. De geselecteerde embryo's komen vervolgens in aanmerking voor implantatie of cryopreservatie.

Voor PGD is het nodig om goed te weten welke afwijking opgespoord of uitgesloten moet worden. PGD is als techniek op zichzelf bewezen effectief. De indicatie is vervolgens bepalend voor de aanspraak. De aanvaarde indicaties zijn van klinisch-genetische aard, namelijk: een onaanvaardbaar risico op een ernstige erfelijke ziekte, mits PGD die ziekte betrouwbaar kan voorspellen.

Voordat PGD was ontwikkeld, was de gebruikelijke diagnostiek in die gevallen: prenatale diagnostiek (PND) op materiaal dat door vruchtwaterpunctie of vlokkestest verkregen was. In de Overeenkomst Klinische Genetica 1996 (3) wordt PND aangeduid als: prenatale genotypering. De betreffende overeenkomst was mede gebaseerd op de stand van de wetenschap. PGD is sedertdien in een aantal omstandigheden een alternatief geworden voor PND. De Indicatiestelling voor PGD bestaat daarom in individuele gevallen voor een belangrijk deel uit de afweging van voor- en nadelen van beide technieken. Deze afweging is afhankelijk van zowel individuele medische factoren als individuele patiëntvoorkeuren.

Het voordeel van PGD tegenover PND is dat, als na PGD een doorgaande zwangerschap gelukt is, niet tot een abortus besloten hoeft te worden. Dit is wel het geval als na PND bij de vrucht een ernstige afwijking geconstateerd wordt.

Nadeel van PGD tegenover PND is: voor PGD is IVF nodig. IVF is een voor de vrouw belastende behandeling. Bovendien kan de kans van slagen van IVF in individuele gevallen aanmerkelijk lager liggen dan de kans op een spontane zwangerschap.

Doordat naast de op te sporen ziekte nog zoveel andere factoren meespelen, bestaat er geen limitatieve lijst van diagnoses, waaruit af te leiden is of in het individuele geval PGD een goede keus is. Een belangrijke bron om de grenzen van de indicatie in beeld te krijgen, is het Gezondheidsraadadvies van 18 januari 2006 (hier niet opgenomen, zie literatuurverwijzingen onder 4), maar wel nadrukkelijk met de beperking die VWS daarop alsnog heeft aangebracht (5). Uit het VWS standpunt op het advies bleek namelijk het volgende: PGD is nog geen reguliere behandeling bij erfelijke aandoeningen met variabele expressie of onvolledige penetrantie. Bovendien heeft de Staatssecretaris het onderdeel over preïmplantatie HLA-typering niet volledig overgenomen. Hierop wordt nader ingegaan onder "aanvaardbaarheid" en "regelgeving".

#### *2b. PGD in het geval van bèta-thalassemie.*

De beperking bedoeld in de bovengenoemde brief van de Staatssecretaris geldt niet voor bèta-thalassemie. Immers, dat is een autosomaal recessief overervende monogenetische aandoening met volledige penetrantie. Hier is dus sprake van een onaanvaardbaar risico op een ernstige erfelijke ziekte. Als PGD de ziekte betrouwbaar kan voorspellen, dan bestaat er wel aanspraak op.

In Medline (Pubmed) is gezocht met een zoekalgoritme gericht op gegevens over de toepasbaarheid van PGD ter voorspelling van bèta-thalassemie. Vergelijkende studies hiernaar zijn niet haalbaar bij dit type medische problemen. Hogere levels of evidence dan klinische series (EBRO-level C) van voldoende omvang met als uitkomstmaat de geboorte van gezonde kinderen, kunnen niet geleverd worden. Al in 1999 rapporteerden Kanavakis e.a. de resultaten van PGD bij 10 echtparen. (6). Dit resulteerde in de geboorte van twee gezonde kinderen, terwijl er toen nog drie enkelvoudige zwangerschappen van gezonde foetussen onderweg waren. In 2001 en 2002 verschenen klinische series die als uitkomstmaat een aantal zwangerschappen meldden van aantoonbaar niet-aangedane foetussen (13,14). In 2004 rapporteerden Monni e.a. de resultaten bij 11 risico-echtparen (9). Van de 272 bevruchte eicellen werden bij 202 PGD gedaan, embryo-transfer volgde bij 75 embryo's en dat resulteerde in 30,8% zwangerschappen per transfer bij paren zonder bijkomende vruchtbaarheidsproblemen, en in 11,1% per transfer bij paren met bijkomende vruchtbaarheidsproblemen. Daarnaast is er inmiddels een aantal klinische series gerapporteerd waarin PGD bij bèta-thalassemie resulteerde in de geboorte van een aanmerkelijk aantal gezonde kinderen (7, 8, 10, 11, 12).

Het antwoord op de vraag is dus bevestigend: voldoende is aangetoond (niveau 3) dat PGD goed kan vaststellen of een embryo vrij is van het bèta-thalassemie-gen. De ernst van het genetisch risico is van dien aard, dat er een indicatie is voor IVF/PGD.

Trefwoorden: PGD voor beta-thalassemie met HLA-typering

*Uitspraken www.cvz.nl – 27028502 (27070951)*

### **3. Is uitbreiding van PGD naar bèta-thalassemie met HLA-typing – bij wijze van donorselectie – conform de stand van wetenschap en praktijk?**

Ook hier geldt, dat vergelijkende studies niet geveerd kunnen worden. Het hoogst haalbare zijn klinische rapportages (EBRO-level C) met als meest ideale uitkomstmaat een succesvolle SCT van een donor die na PGD/HLA-typing ter wereld is gekomen.

Een zoekalgoritme, gericht op het vinden van publicaties over de toepassing van HLA-typing bij preïmplantatiediagnostiek naar bèta-thalassemie leverde 9 artikelen op die gebruikt kunnen worden voor de beoordeling van de effecten. Alle gevonden relevante rapportages dateren uit 2004 en 2005.

Eén studie (17) rapporteert een resultaat dat de ideale uitkomstmaat benadert: bij zes gezinnen met bèta-thalassemie werden uiteindelijk na PGD/HLA diagnostiek twee zwangerschappen bereikt, waarvan één inmiddels geresulteerd heeft in donatie van stamcellen aan een bèta-thalassemie-patiëntje. De andere studies gaan in de vermelding van de resultaten niet verder dan rapportages over aantallen zwangerschappen met niet-aangedane, HLA-gematchte foetussen. Kuliev et al. (15) rapporteren in 2005 over 180

cycli (waaronder een aantal gevallen van bèta-thalassemie). De HLA-typingen bleken 100% accuraat te zijn. Uiteindelijk leidde dit tot 26 succesvolle geboortes van niet-aangedane HLA-gematchte kinderen. De serie van Kuliev et al. (16) uit 2004 was daarin opgenomen. Fiorentino et al. (18) rapporteerden 4 zwangerschappen uit 17 cycli. Kahraman et al. (19) rapporteerden over 20 gezinnen, waarbij uit 26 cycli uiteindelijk 7 zwangerschappen resulteerden, waarvan één eindigde in een miskraam. Retchitski et al. (20) beschreven 26 gezinnen, waarbij uiteindelijk 5 gezonde HLA-gematchte kinderen werden geboren. Van de Velde et al. (21) beschreven een serie van 3 gezinnen, bij wie in 6 cycli uiteindelijk één zwangerschap tot stand kwam.

Het antwoord op de vraag is bevestigend: voldoende is aangetoond (niveau 3) dat uitbreiding van klinisch genetische PGD naar bèta-thalassemie met preïmplantatie HLA-typing betrouwbaar is en kan leiden tot zwangerschap en geboorte van een niet aangedane passende familie-donor.

### **4. Hoe staat het met de opvattingen over de (ethische) aanvaardbaarheid van HLA-typing (donorselectie) in deze omstandigheden?**

Zoals hiervoor al gezegd onder 2a (laatste alinea) heeft de Staatssecretaris het onderdeel van het Gezondheidsraadadvies over preïmplantatie HLA-typing niet volledig overgenomen. Dit hield verband met wat de Staatssecretaris noemde “het complexe en moreel gevoelige karakter” van deze behandeling.

Om die reden geeft het College hieronder nog een kort overzicht van de opvattingen over deze behandeling.

Het zoekalgoritme naar publicaties over HLA-typing bij PGD naar bèta-thalassemie leverde een aantal publicaties op die enig inzicht in de discussie geven.

Bijna alle auteurs uit de medisch-wetenschappelijke kring die zich met onderzoek naar en toepassing van deze technieken bezighouden, neigen tot de opvatting dat ook zonder klinisch-genetische indicatie – weliswaar onder strenge voorwaarden – de weg open moet staan voor preïmplantatie HLA-donorselectie. (23, 25, 27). Ook het “9th statement of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)” vertolkt die opvatting (28).

In het Verenigd Koninkrijk is de Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) inmiddels ook deze opvatting toegedaan (22).

Voor de Nederlandse situatie is van belang dat de Gezondheidsraad in zijn advies dezelfde opvatting vertolkt als die van de ESHRE en de HFEA (2). De Gezondheidsraad adviseerde daarom aan de minister van VWS om het verbod op HLA-typing uit het Planningsbesluit (29) te schrappen. Maar de Staatssecretaris van VWS heeft in een uitvoerig gemotiveerd standpunt dat advies niet gevolgd (5).

Het afwijken van het Gezondheidsraadadvies heeft zij later nog eens bevestigd in een reactie (30) naar aanleiding van een brief van een patiëntenvereniging die er voor pleitte om toch het Gezond-

heidsraadadvies, ook op het punt van HLA-typering, te volgen. In de motivering verwijst de Staatssecretaris naar het "complexe en moreel gevoelige karakter" van PGD.

In het Planningsbesluit is in principe uitgesloten dat een preïmplantatie-HLA-typering gedaan wordt. Maar de Staatssecretaris van WVS heeft uitdrukkelijk gesteld dat preïmplantatie-HLA-typering aanvaardbaar is ingeval er toch al een indicatie voor PGD is, en het embryo zou kunnen uitgroeien tot een niet-aangedane HLA-identieke donor voor een broer of zus. Dit staat in haar reactie (5) op het Gezondheidsraad-rapport (2). Zij stelde dat het planningsbesluit daarvoor geen aanpassing behoeft. Illustratief voor de ontwikkelingen op dit terrein zijn ook de verschuivende opvattingen bij de wetgever in het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk.

In het Verenigd Koninkrijk is op 2 augustus 2007 een wetsontwerp naar het Hogerhuis en naar het Lagerhuis gestuurd, bedoeld om HLA-embryoselectie mogelijk te maken *ook zonder dat er een klinisch-genetische indicatie is* (30). Tot nu toe geldt nog dezelfde beperking als in Nederland. In Frankrijk was sedert 1998 preïmplantatie HLA-typering wettelijk verboden. Maar sedert 2004 is de wet zodanig verruimd, dat bij klinisch-genetisch geïndiceerde PGD het onderzoek aangevuld mag worden met HLA-typering als dat nodig is om een passende donor te selecteren voor een eventueel al bestaand broertje of zusje die dat nodig zou hebben (25). Dit is conform de situatie in Nederland en (nog) in het Verenigd Koninkrijk.

#### *Conclusie:*

De opvattingen lopen uiteen over wat aanvaardbaar is, maar in elk geval is breed aanvaard dat PGD wordt uitgebreid met HLA-typering als het gaat om een IVF/PGD procedure die op zichzelf al geïndiceerd was op klinisch-genetische indicatie voor het aanstaande kind zelf.

#### **Juridische beoordeling**

De vraag die beantwoord moet worden is of in de in uw adviesaanvraag geschetste situatie preïmplantatie genetische diagnostiek (hierna: PGD) naar bèta-thalassemie, gecombineerd met HLA-typering in het buitenland tot de verzekerde prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving behoort.

Om hierover tot een eindconclusie te komen moet nog antwoord worden gegeven op de laatste (vijfde) vraag die van juridische aard is:

#### ***5. Is in deze situatie PGD met HLA-typering wettelijk toegestaan, ook als dat gebeurt in een buitenlandse instelling?:***

Deze vraag moet worden beantwoord op grond van de Wet op de bijzondere medische verrichtingen (WBMV) en het daarop gebaseerde Planningsbesluit "Regeling klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering"

Op grond van de WBMV en genoemd planningsbesluit heeft slechts één instelling in Nederland toestemming om PGD aan te bieden, en wel het klinisch genetisch centrum te Maastricht (29). De indicatiestelling is nadrukkelijk onderdeel van het protocol dat in het Planningsbesluit is voorgeschreven. Dit betekent dat ook de indicatiestelling binnen Nederland derhalve tot de exclusieve bevoegdheid van het centrum in Maastricht behoort. Als er in het centrum in Maastricht een indicatie is vastgesteld, maar de verdere behandeling daar om technische redenen niet kan gebeuren, verwijst dit centrum naar een soortgelijk centrum in Brussel.

Buiten Nederland gelden de verbodsbepalingen van de WBMV en de beperkingen van het planningsbesluit niet (31). Er is immers in de Zvw voor zover het de te verzekeren prestaties betreft niet aangesloten bij de WBMV. Dit brengt mee dat de behandeling die plaatsvindt in een kliniek in het buitenland tot de te verzekeren prestaties behoort, ook al beschikt die kliniek niet over een WBMV-vergunning.

Wel moet de indicatiestelling voor PGD met HLA-typering voldoen aan de daaraan te stellen eisen. Ook deze vraag wordt dus bevestigend beantwoord.

#### **Advies van het College.**

Gelet op de toepasselijke wet- en regelgeving en het advies van de medisch adviseur, is het College van mening dat deze combinatie van behandelingen in de geschetste situatie tot de te verzekeren prestaties gerekend kan worden.

## Literatuurverwijzingen (1 - 31):

1. S.S. Tan, C.A. Uyl-de Groot, et al. Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. Institute for Medical Technology Assessment, Rapport nr. 06.80, Rotterdam 2006
2. CVZ, Rapport Stamceltherapie en de zorgverzekering, volgnummer 26078470, 23 november 2006
3. Zorgverzekeraars Nederland/Vereniging Stichtingen Klinische genetica. Klinische Genetica in Nederland anno 1996, indicaties en machtigingen. Overeenkomst. Houten, november 1995
4. Gezondheidsraad. Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag:Gezondheidsraad 2006; publicatie nr 2006/01.
5. Ministerie van VWS, kamerstuk van 10 mei 2006, brief met kenmerk DBO-CB-U-2656766.
6. Kanavakis E, Vrettou C, Palmer G, et al. Preimplantation genetic diagnosis in 10 couples at risk for transmitting beta-thalassaemia major: clinical experience including the initiation of six singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19(13): 1217-22.
7. [Deng](#) J, Peng WL, Li J, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis for alpha- and beta-thalassaemia in China. *Prenat Diagn* 2006; 26(11): 1021-8.
8. Kokkali G, Vrettou C, Traeger-Synodinos J, et al. Birth of a healthy infant following trophoctoderm biopsy from blastocysts for PGD of beta-thalassaemia major. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1855-9.
9. [Monni](#) G, Cau G, Usai V, et al. Preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia: the Sardinian experience. *Prenat Diagn* 2004; 24(12): 949-54.
10. [Jiao](#) Z, Zhou C, Li J, et al. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of beta-thalassaemia by whole-genome amplification. *Prenat Diagn* 2003; 23(8): 646-51.
11. Traeger-Synodinos J, Vrettou C, Palmer G, et al. An evaluation of PGD in clinical genetic services through 3 years application for prevention of beta-thalassaemia major and sickle cell thalassaemia. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(5): 301-7.
12. Chamayou S, Alecci C, Ragolia C, et al. Successful application of preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia and sickle cell anaemia in Italy. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1158-65.
13. Hussey ND, Davis T, Hall JR, et al. Preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia using sequencing of single cell PCR products to detect mutations and polymorphic loci. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(12): 1136-43.
14. De Rycke M, Van de Velde H, Sermon K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for sickle-cell anemia and for beta-thalassaemia. *Prenat Diagn* 2001; 21(3): 214-22.
15. [Kuliev](#) A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, et al. Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054, 223-7.
16. [Kuliev](#) A and Verlinsky Y. Preimplantation HLA typing and stem cell transplantation: report of International Meeting, Cyprus, 27-8 March, 2004. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(2): 205-9.
17. [Qureshi](#) N, Foote D, Walters MC, et al. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis therapy in treatment of beta-thalassaemia: A retrospective analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054, 500-3.
18. Fiorentino F, Biricik A, Karadayi H, et al. Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(6): 445-60.
19. [Kahraman](#) S, Karlikaya G, Sertyel S, et al. Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(5): 529-32.
20. [Rechitsky](#) S, Kuliev A, Tur-Kaspa I, et al. Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. *Reprod Biomed Online* 2004; 9(2): 210-21.
21. [Van de Velde](#) H, Georgiou I, De Rycke M, et al. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos. *Hum Reprod* 2004; 19(3): 700-8.
22. [Bellamy](#) S. Lives to save lives--the ethics of tissue typing. *Hum Fertil (Camb)* 2005; 8(1): 5-11.
23. [Devolder](#) K. Preimplantation HLA typing: having children to save our loved ones. *J Med Ethics* 2005; 31(10): 582-6.

Trefwoorden: PGD voor beta-thalassaemie met HLA-typering

*Uitspraken* [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) - 27028502 (27070951)

24. Steffann J, Frydman N, Burlet P, et al. Le diagnostic préimplantatoire couple au typage HLA: l'expérience parisienne. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(10): 824-7.
25. Robertson JA. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003; 18(3): 465-71.
26. Pennings G, Schots R, Liebaers I. Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod* 2002; 17(3): 534-8.
27. Shenfield F, Pennings G, Cohen J, et al. Taskforce 9: the application of preimplantation genetic diagnosis for human leukocyte antigen typing of embryos. *Hum Reprod* 2005; 20(4): 845-7.
28. <http://www.publications.parliament.uk/pa/jt200607/jtselect/jtembryos/169/16902.htm>
29. Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing. *Staatscourant* 23 januari 2003; 16:11
30. Ministerie van VWS, kamerstuk van 12 december 2006, brief met kenmerk PG-CB-U-2727661
31. De Groot, G.R.J, *Zorg zonder grenzen*, NJB 2007; 26: 1588-93