

Dit is een uitgave van:

Commissie Biotechnologie bij Dieren

Heidelberglaan 2

3584 CS Utrecht

Postbus 8359

3503 RJ Utrecht

Telefoon: 030 2539421

Telefax: 030 2539420

Inhoudsopgave

1. Voorwoord	2
2. Inleiding	3
3. De werkzaamheden	4
3.1 De procedure	4
3.2 De werkzaamheden	4
3.3 Overige werkzaamheden	5
3.4 Aanvullende informatie	6
3.5 De adviezen	6
3.5.1 Een speciaal advies: xenotransplantatie	8
3.6 De bedenkingen	11
3.7 Conclusies en overwegingen	12
4 Bijlagen	13
1. Overzicht van de door de Commissie biotechnologie bij dieren uitgebrachte adviezen	
2. Samenstelling van de Commissie biotechnologie bij dieren	
3. Vergaderingen en bijeenkomsten van de Commissie biotechnologie bij dieren	
4. Hoorzittingen in 2000	

1. Voorwoord

Het jaarverslag van de Commissie Biotechnologie bij Dieren, dat u in handen hebt, is kort en voor het grootste deel zakelijk van aard. Het beperkt zich tot de werkzaamheden van de Commissie, de adviezen en de hoorzittingen. Een advies is er uitgelicht, namelijk dat betreffende een aanvraag voor onderzoek in het kader van xenotransplantatie, een maatschappelijk meer dan omstreden onderwerp. In andere jaarverslagen waren nogal eens beschouwende en evaluerende gedeeltes opgenomen. De reden dat dat nu niet is gebeurd houdt verband met het feit dat de Commissie een zelfevaluatie diende te verrichten. De neerslag daarvan is te vinden in de nota "Evaluatie Commissie biotechnologie bij dieren". Daarin wordt duidelijk hoe de Commissie over zichzelf en haar werk denkt. De Commissie acht het daarom wat 'overdone' dit in het jaarverslag nogmaals te doen.

Als ik als voorzitter toch nog een evaluerende opmerking mag maken dan is het deze dat de CBD goed draait. Het (soms vele) werk komt op tijd af, de 'chemie' binnen de Commissie is goed en de inzet van de leden is groot. Ik wil daarvoor graag hier mijn waardering uitspreken. Wat ik bovendien toejuich is dat aan het einde van het verslagjaar een van de uitkomsten van de politieke evaluatie van het Besluit biotechnologie bij dieren is geweest dat naast de hoorzittingen halfjaarlijkse bijeenkomsten zullen worden georganiseerd, tijdens welke meer op meta-niveau over de adviezen van de Commissie en het beleid inzake biotechnologie bij dieren kan worden gediscussieerd. Kwesties die tijdens de hoorzittingen blijven liggen of (te) kort aan de orde komen kunnen daar uitvoeriger gethematiseerd worden. Dat biedt de mogelijkheid aan de Commissie(-leden) een meer directe bijdrage aan de maatschappelijke discussie te leveren. Zodoende kan gevolg gegeven worden aan hetgeen in de Nota van toelichting op het Besluit biotechnologie bij dieren is gesteld, namelijk dat de toetsing "... het materiaal (moet) opleveren voor de confrontatie van opvattingen die in onze pluriforme samenleving leven en voor de publieke discussie hierover".

E. Schroten, voorzitter.

2. Inleiding

Op grond van artikel 66, lid 1 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren is het sinds 1 april 1997 in Nederland verboden om zonder vergunning biotechnologische handelingen bij dieren uit te voeren¹. De vergunning kan worden aangevraagd bij de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV). Een vergunning wordt door hem verleend indien:

- a. de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren en
- b. tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan.

Om te bepalen of aan deze voorwaarden is voldaan vraagt de Minister voordat hij over een aanvraag beslist, advies aan de Commissie biotechnologie bij dieren (CBD). De CBD is op 1 april 1997 geïnstalleerd omdat het Besluit biotechnologie bij dieren in werking trad².

Om de overgang te regelen van een situatie waarin biotechnologisch onderzoek bij dieren niet vergunningplichtig was, naar een situatie waarin daarvoor wel een vergunningplicht bestaat, is een overgangsregeling gecreëerd: de Tijdelijke vrijstellingsregeling biotechnologie bij dieren (Tvr)³. Het reeds lopende biotechnologisch onderzoek bij dieren kon krachtens deze regeling worden voortgezet onder de voorwaarde dat binnen acht weken na 1 april 1997 een vergunningaanvraag bij het ministerie van LNV was ingediend. De procedure van deze Regeling verschilt van de "gewone" procedure, die een zogenaamde uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure behelst. De Tijdelijke vrijstellingsregeling toetst onderzoek dat op 1 april 1997 reeds werd verricht, in plaats van voorgenomen onderzoek dat in de gewone regeling beoordeeld wordt. Een ander verschil is dat er geen ontwerpbesluit wordt genomen waartegen bedenkingen (mondeling dan wel schriftelijk) ingediend kunnen worden. De Commissie heeft in 2000 nog slechts één aanvraag tot wijziging van een in de Tvr verleende vergunning behandeld. De term Tijdelijke vrijstellingsregeling komt in dit jaarverslag nog enkele malen terug.

¹ 24 sept. 1992, Stb. 1992, 585

² 9 dec. 1996, Stb. 1997, 5

³ 1997, Stcrt. 1997, nr. 54

3. De werkzaamheden

3.1 De procedure

De procedure vanaf de vergunningaanvraag tot aan een Besluit over het al dan niet verlenen van een vergunning verloopt als volgt. Nadat de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij een aanvraag voor een vergunning heeft ontvangen, vraagt hij de Commissie biotechnologie bij dieren om advies. Op grond van het advies van de Commissie neemt de Minister van LNV een ontwerp-Besluit dat, samen met de onderliggende stukken, openbaar gemaakt wordt. Een ieder die dat wenst kan gedurende vier weken tegen het genomen ontwerp-Besluit bedenkingen aanvoeren. Bij voldoende belangstelling wordt een hoorzitting georganiseerd door de Minister van LNV.

Indien er bedenkingen zijn, worden deze naar de CBD gezonden met het verzoek om op deze bedenkingen te reageren. De reactie kan bestaan uit een brief waarin wordt gereageerd op de bedenkingen vergezeld van een nieuw, gewijzigd advies of alleen een brief indien de Commissie geen aanleiding ziet om het advies te wijzigen. De Minister van LNV neemt vervolgens mede op grond van de onderliggende stukken een Besluit.

Belanghebbenden kunnen tegen dit Besluit beroep aantekenen.

3.2 De werkzaamheden in het kader van de vergunningsprocedure

In 2000 zijn er in totaal bij de Commissie twaalf nieuwe vergunningaanvragen ingediend. Uit 1999 waren nog acht vergunningaanvragen in behandeling. Verder werd de Commissie gevraagd advies uit te brengen over een wijziging in een vergunning die was verleend in de Tijdelijke vrijstellingsregeling (BBD 23).

Van al deze vergunningaanvragen is er tijdens de behandeling één aanvraag door de aanvrager ingetrokken en hebben dertien aanvragen geleid tot een advisering aan de Minister van LNV. Aangezien één van die vergunningaanvragen in het kader van het terugbrengen van de aanvraag tot een toetsbare eenheid is gesplitst in een zestal deelaanvragen en een andere vergunningaanvraag, op diezelfde grond, is gesplitst in een vijftal deelaanvragen heeft de Commissie in totaal 22 adviezen uitgebracht (zie bijlage 1).

De Commissie heeft over één deelaanvraag een negatief advies uitgebracht op grond van de overweging dat de Commissie, ook na herhaald aandringen, door de aanvrager van onvoldoende informatie was voorzien om te kunnen bepalen of sprake was van een substantieel wetenschappelijk doel. Eén advies betrof onderzoek in het kader van xenotransplantatie waarover verder in dit jaarverslag specifieke onderdelen zijn opgenomen.

Verder zijn door burgers en maatschappelijke groeperingen in het jaar 2000 over 21 ontwerp-Besluiten van de Minister van LNV (die gebaseerd waren op adviezen van de Commissie) bedenkingen ingebracht. De Commissie heeft deze behandeld en haar mening over de verschillende bedenkingen schriftelijk aan de Minister van LNV medegedeeld.

Deze bedenkingen zijn voor een belangrijk deel geuit op of naar aanleiding van hoorzittingen die in 2000 zijn georganiseerd (zie bijlage 4). Het bureau van de Commissie heeft een intensieve inbreng op deze hoorzittingen.

Het overgrote deel van de aanvragen had betrekking op biomedisch onderzoek. De biotechnologische handelingen werden voornamelijk uitgevoerd bij muizen. Andere diersoorten waarop de aanvragen betrekking hadden waren: nematode-wormen (*C. elegans*), fruitvliegen (*Drosophila melanogaster*), bladluizen (meerdere soorten) en floridamotten (*Spodoptera exigua*).

Enkele van de aanvragen die in het verslagjaar behandeld werden, waren in feite aanvragen om onderzoek, waarvoor in de Tijdelijke vrijstellingsregeling reeds een vergunning was verkregen, voort te mogen zetten. Men vroeg opnieuw vergunning aan voor hetzelfde onderzoek, maar nu voor een langere periode. De Commissie heeft in alle gevallen geadviseerd die periode te beperken tot 5 jaar.

Ook is advies uitgebracht naar aanleiding van een gemeld onverwacht bij-effect van een genetische modificatie bij de muis. Geadviseerd is om het gen dat voor de effecten verantwoordelijk was uit de vergunning te schrappen.

De Commissie heeft in 2000 maandelijks vergaderd (zie bijlage 3). Alle leden van de Commissie waren zeer regelmatig aanwezig bij de vergaderingen.

3.3 Overige werkzaamheden

De Commissie belegt met enige regelmaat een extra informele bijeenkomst. In 2000 vond deze plaats op 11 oktober. De bedoeling van deze bijeenkomst was om, zoals gebruikelijk, een dag de tijd te nemen om dieper in te

gaan op thema's die tijdens de bespreking van aanvragen telkens terugkeerden. Ook een aantal bedenkingen die werden ingediend tegen Ontwerp-besluiten waren voor de Commissie aanleiding om stil te staan bij enkele meer fundamentele vragen over de ethische toetsing van biotechnologische handelingen bij dieren.

Tijdens deze bezinningsdag zijn onder andere de volgende punten aan de orde gekomen:

- wat maakt bepaald onderzoek waarbij biotechnologische handelingen bij dieren uitgevoerd worden van substantieel wetenschappelijk belang?,
- hoe dient te worden omgegaan met meerderheids- en minderheidsstandpunten in de Commissie?,
- in welke mate dient rekening te worden gehouden met vervolghandelingen? Dat zijn handelingen die bij de dieren worden uitgevoerd nadat ze zijn gegenereerd.

Op deze dag is tevens een begin gemaakt met de zelfevaluatie waarin op de voorgaande punten nader wordt ingegaan. Op grond van artikel 11 van het Besluit biotechnologie bij dieren (Stb. 1997, 5) dient de Commissie namelijk op 1 april 2001 een rapport aan de Minister van LNV uit te brengen waarin haar taakvervulling aan een onderzoek wordt onderworpen.

In het verslagjaar is gebleken dat zowel de inspectie als de onderzoekers problemen hadden met het zogenaamde welzijnsdagboek. Dat is een datasysteem waarin de geconstateerde aan- dan wel afwezigheid van ongerief van de transgene dieren dient te worden opgetekend. De Commissie adviseert de Minister van LNV eigenlijk standaard om de verplichting een dergelijk welzijnsdagboek bij te houden als een voorwaarde in de vergunning op te nemen. Met het oog op de problemen met de eisen waaraan een welzijnsdagboek dient te voldoen, heeft de Keuringsdienst van Waren van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een Code of practice welzijnsbewaking van proefdieren ontwikkeld. Deze is door de Commissie intensief besproken en halverwege het verslagjaar heeft deze Code het welzijnsdagboek in de adviezen van de Commissie vervangen.

Verder heeft de Commissie in 2000 tijd gestoken in de bespreking van de evaluatie Besluit biotechnologie bij dieren zoals deze is uitgevoerd door het Informatie- en Kenniscentrum Landbouw te Ede. Aangaande de conclusies van deze beraadslagingen heeft ze een brief aan de Minister van LNV gestuurd. Datzelfde is ook gebeurd met de Integrale nota biotechnologie van de Minister van LNV. Na lezing van de Nota constateerde de Commissie dat er een overlap dreigt te ontstaan tussen de werkzaamheden van de Commissie en de Commissie genetische modificatie (verder: COGEM) enerzijds en met die van de Commissie en de Tweede Kamer anderzijds. Naar het zich laat aanzien krijgt de COGEM een aantal nieuwe taken toebedeeld die deels (als het gaat om dieren) ook al door de Commissie worden uitgevoerd. Aangezien de Commissie in de Nota niet wordt genoemd blijft onduidelijk op welke wijze de regering meent dat de taken van beide genoemde adviescommissies op elkaar afgestemd dienen te worden.

In de Nota wordt verder aangegeven dat de Tweede Kamer het maatschappelijk debat wil gaan bevorderen. De Commissie wenst uiteraard op geen enkele wijze te treden in het recht van de Kamer om het maatschappelijk debat te bevorderen, maar stelt vast dat ook zij in dezen een taak heeft. Om op die gebieden waar overlap dreigt te ontstaan tot werkbare afspraken te kunnen komen, acht de Commissie het wenselijk bij de discussies te worden betrokken. In de brief heeft ze nog eens uitdrukkelijk uitgesproken dat ze beschikbaar is om haar bijdrage in de discussie rond biotechnologie bij dieren te leveren indien ze daarom gevraagd wordt.

In 2000 heeft het College van beroep voor het Bedrijfsleven ook de beroepen behandeld die waren ingesteld door de Anti Vivisectie Stichting en de Vereniging AVS Proefdiervrij tegen een drietal vergunningen verleend aan het Nederlands kanker Instituut. In die vergunningen gaat het om biotechnologische handelingen te verrichten bij muizen in het kader van het onderzoek aan kanker. Bij de behandeling van die beroepen is ook het bureau van de Commissie betrokken geweest.

3.4 Aanvullende informatie

De CBD heeft ten aanzien van bijna alle in 2000 afgehandelde en ingediende aanvragen schriftelijk nadere informatie gevraagd. In de meeste gevallen waarin vragen werden gesteld, betrof het onduidelijkheden waarover toelichting moest worden verschaft door de aanvrager. Gegevens die de CBD in een aantal aanvragen miste, waren het totaal aantal dieren dat betrokken was bij de biotechnologische handelingen en een nadere concretisering van de doelstelling van het onderzoek en het belang daarvan. Deze laatste vraag hing in veel gevallen samen met de aanvankelijk onvoldoende onderbouwing van het belang door de aanvragers. Zo ontbraken in sommige gevallen de argumenten waarom de betreffende onderzoeksresultaten extrapoleerbaar zouden zijn naar de mens. Ook verzuimde men soms aan te geven langs welk traject het onderzoek uiteindelijk zou kunnen leiden tot betere therapieën en diagnostische methoden in de toekomst. Nogal eens ontbrak informatie over de fundering van de hypothesen van het onderzoek of over vooronderzoek dat reeds verricht was. De CBD vroeg in dergelijke gevallen de theoretische inbedding nader te expliciteren en de geuite verwachtingen te onderbouwen, bijvoorbeeld met literatuur. Ook werd, mede met het oog op het openbare traject in de procedure, regelmatig van onderzoekers gevraagd om in begrijpelijk Nederlands aansprekende voorbeelden te geven van reeds bereikte of nog te realiseren resultaten.

Een andere regelmatig gestelde vraag betrof de wijze van zoeken naar alternatieve methoden om de doelstelling van het onderzoek te bereiken. De onderzoekers verklaarden deze vraag in het aanvraagformulier soms niet van toepassing. In antwoord daarop vroeg de CBD bijvoorbeeld om een overzicht van reeds bestaande genetisch gemodificeerde muizenlijnen.

3.5 De adviezen

Met betrekking tot de 21 adviezen die uiteindelijk zijn uitgebracht in het kader van de uitgebreide, openbare voorbereidingsprocedure, en waartoe dit jaarverslag zich verder zal beperken, heeft de CBD in grote lijnen het in 1997 ontwikkelde toetsingskader gehanteerd. Onderzocht werden achtereenvolgens het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de doelstelling, het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven, de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren waarbij de biotechnologische handelingen werden uitgevoerd en de mate waarin de integriteit van de dieren door de biotechnologische handelingen werd aangetast. Tenslotte werd een finale afweging gemaakt over de aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen.

Met betrekking tot deze 21 aanvragen heeft de Commissie geadviseerd vergunning te verlenen. In drie gevallen bracht de Commissie een verdeeld advies uit. In al die gevallen adviseerde een minderheid van de Commissie om geen vergunning te verlenen. De verdeelde adviezen zijn in de tabel van bijlage 1 gemerkt met een *. Ook bij de beantwoording van ingediende bedenkingen werd een enkele keer een minderheidsstandpunt geformuleerd.

In alle gevallen adviseerde de Commissie om aan de vergunningverlening bepaalde voorwaarden te verbinden. Deze voorwaarden hadden met name betrekking op het feit dat de dieren binnen 24 uur gedood dienen te worden indien ernstig ongerief ontstaat en op het feit dat een welzijnsdagboek dan wel een administratie conform de Code of practise welzijnsbewaking van proefdieren bijgehouden dient te worden.

In veel gevallen heeft de CBD ook geadviseerd een beperking op te leggen met betrekking tot de termijn waarvoor de vergunning afgegeven wordt. De verwachting dat ontwikkelingen, zowel op het gebied van de techniek als de ethiek van de biotechnologische handelingen bij dieren, de komende jaren verder zullen gaan, heeft ertoe geleid dat de CBD adviseert de vergunning voor niet meer dan vijf jaar te verlenen.

In verband met het feit dat het onderzoek met genetisch gemodificeerde muizen zich zeer snel uitbreid en er tal van muizenlijnen binnen en buiten Nederland gemaakt worden, heeft de Commissie vrijwel steeds als voorwaarde in haar adviezen opgenomen dat de onderzoekers muizenlijnen die elders reeds bestaan en beschikbaar zijn op het moment dat zij zelf die muizenlijnen willen gaan genereren, niet opnieuw mogen genereren. Ze dienen deze reeds bestaande muizenlijnen bij hun collega-onderzoekers te bestellen. De Commissie beschouwt het bestellen van de reeds bestaande muizenlijn als een reëel alternatief voor de voorgenomen biotechnologische handeling.

Verder heeft de Commissie steeds geadviseerd om als voorwaarde in de vergunning op te nemen dat de aanvrager dient te melden wanneer hij de gegenereerde dieren aan derden ter beschikking stelt. De belangrijkste reden daarvoor is dat de afwegingen, die de Commissie in haar adviezen maakt met betrekking tot de aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen, uitsluitend betrekking heeft op het onderzoek waarvoor de aanvraag is ingediend. De Commissie is zich echter bewust van de mogelijkheid dat de aanvragers de gegenereerde muizenlijnen voor andersoortig onderzoek beschikbaar zullen stellen aan derden. Hoewel de Commissie daar in beginsel geen bezwaar tegen heeft, omdat op die manier voorkomen kan worden dat dezelfde muizenlijn door anderen opnieuw gegenereerd

wordt, acht de Commissie het toch van belang om inzicht te verkrijgen aan wie de dieren ter beschikking worden gesteld en voor welk doel dat geschiedt.

Het gebruik van andere, minder complexe diersoorten als bijvoorbeeld *C. elegans* gaf in de Commissie aanleiding tot discussie. Deze spitste zich toe op de vraag of toetsing van biotechnologische handelingen met dergelijke ongewervelden wel mogelijk en wenselijk was, gezien de geringe complexiteit van dergelijke dieren. Gelet op het feit dat de aantasting van gezondheid en met name het welzijn van dergelijke minder complexe diersoorten niet goed te beoordelen is, heeft de meerderheid van de Commissie gemeend een signaal af te moeten geven dat dergelijke diersoorten in de toekomst van de vergunningsplicht vrijgesteld zouden moeten worden. Aangezien het echter haar wettelijke taak was om biotechnologische handelingen bij *alle* dieren te toetsen heeft ze met betrekking tot aanvragen die betrekking hadden op minder complexe diersoorten de aanvragen getoetst en advies uitgebracht.

3.5.1 Een speciaal advies: xenotransplantatie

In het verslagjaar heeft de Commissie zich ook uitgesproken over een aanvraag waarbij onderzoek zal worden verricht bij muizen in het kader van een maatschappelijk meer dan gewoon omstreden onderwerp namelijk xenotransplantatie. Met betrekking tot de doelstelling van dat onderzoek heeft de Commissie het volgende opgemerkt:

Het onderzoek waarvoor een aanvraag is ingediend heeft als doelstelling het testen van genconstructen in muizen op de mogelijkheid deze te gebruiken bij het transgeen maken van varkens op een zodanige wijze dat hun organen geschikter worden voor transplantatie naar de mens. Het draagt daarmee bij aan onderzoek van andere onderzoekers die streven naar het geschikt maken van varkens als (orgaan)donor voor de mens. Dit onderzoek kan ook van belang zijn voor (xeno)transplantatie van weefsel en cellen en voor het zogenaamde ex-vivo gebruik van dierenorganen (waarbij een menselijke patiënt "aangesloten" wordt op het betreffende dierlijke orgaan, dat dan de functie van het menselijk orgaan ondersteunt of vervangt). Het advies van de Commissie zal zich echter toespitsen op xenotransplantatie van organen, omdat ook in de aanvraag steeds sprake is van het geschikt maken van varkens als orgaandonor voor de mens.

Het primaire doel van het wetenschappelijke onderzoek waarvoor vergunning is aangevraagd, is de bestudering van het immunologisch mechanisme van de acute afstotingsreactie op lichaamsvreemde stoffen, organismen of getransplanteerde organen. Ook bij transplantaties van menselijke organen (allo-transplantatie) doet zich deze afstotingsreactie in verschillende gradaties voor. Het geïmplanteerde orgaan wordt dan door het immuunsysteem middels een ontstekingsreactie aangevallen, en zo mogelijk uitgeschakeld. Momenteel worden dit soort reacties na transplantaties onderdrukt door middel van medicatie met ontstekingsremmende middelen, zogenaamde immuunsuppressiva. Bovendien wordt door het zogenaamde 'matchen' van donor en ontvanger getracht de acute afstotingsreactie te voorkomen. Daartoe wordt de best mogelijke combinatie van donor en ontvanger gezocht voor wat betreft de factoren van het immuunsysteem.

De aanvragers zijn van mening dat sommige organen van varkens, met name het hart en de nieren, door hun omvang en functioneren, geschikt zijn om te dienen als vervangers van slecht of niet-functionerende organen bij de mens. De afstotingsreactie als gevolg van het transplanteren van organen van een dier naar de mens (xeno-transplantatie) zal echter nog veel sterker zijn dan bij allotransplantatie, en kan niet genoeg onderdrukt worden door de thans beschikbare medicatie (immuunsuppressiva). Momenteel trachten onderzoekers varkens zodanig genetisch te modificeren, dat zij voor wat betreft de factoren die de afstotingsreactie induceren (de zogenaamde antigenen), zodanig veel gaan lijken op de mens dat hun organen voor transplantatiedoeleinden gebruikt kunnen worden.

De aanvrager modificeert muizen als vooronderzoek voor het op zodanige wijze genetisch modificeren van varkens dat deze varkens als orgaandonor voor de mens gebruikt kunnen worden. Daarbij onderzoekt hij of met behulp van een aantal genconstructen dieren zodanig gemodificeerd kunnen worden dat het humane immuunsysteem niet langer met een heftige of acute afstotingsreactie zal reageren op het transplantaat. Door via genetische modificatie humane antigenen toe te voegen aan de antigenen op de cellen van varkens, hopen onderzoekers een acute afstotingsreactie te voorkomen. De bedoeling is dat het immuunsysteem van de patiënt het nieuwe orgaan niet onmiddellijk herkent als lichaamsvreemd, omdat het orgaan als gevolg van de modificatie humane antigenen draagt. De primaire doelstelling van het nu te beoordelen onderzoek is het in muizen testen van genconstructen waarmee varkens zodanig genetisch gemodificeerd kunnen worden, dat hun organen na xenotransplantatie naar mensen niet acuut afgestoten worden.

De biotechnologische handelingen waarvoor vergunning is aangevraagd vormen daarmee een klein onderdeel van het ontwikkelingstraject van een nieuwe biomedische techniek waarvoor transgene dieren op een speciale manier gebruikt zullen worden. Hoewel de doelstelling voor dit onderzoek op zichzelf beperkt is, draagt het bij aan de ontwikkeling van inzicht in de mogelijkheden en beperkingen van xenotransplantatie, en is het onderzoek

volledig gericht op een bijdrage aan dat inzicht. Het ontwikkelen van genetisch gemodificeerde varkens op een zodanige wijze dat de organen van deze dieren geschikt zijn voor xeno-transplantatie naar de mens wordt door de Commissie dan ook gezien als de uiteindelijke doelstelling van dit onderzoek.

Met betrekking tot het belang van de doelstelling van het onderzoek zijn in de Commissie de volgende overwegingen naar voren gebracht.

Er is momenteel een groot verschil tussen de behoefte aan en het aanbod van humane (postmortale) donororganen. Dit verschil wordt onder meer veroorzaakt door het feit dat de meerderheid van de Nederlanders geen donorcodicil draagt. De overheid heeft inmiddels een nieuw registratiesysteem voor toestemming voor postmortale orgaandonatie ingevoerd. De verwachting was dat hierdoor het aantal mensen dat bereid is bij overlijden organen beschikbaar te stellen zou toenemen. Tot op heden is dit echter niet gebleken. Daar komt bij dat zelfs indien veel meer mensen zich bereid zouden tonen tot postmortale orgaandonatie, het aantal beschikbare organen altijd beperkt zal blijven, omdat vanwege verschillende doodsoorzaken (bijv. besmettelijke ziekten) lang niet alle organen van overledenen geschikt zijn. De verwachting is dan ook dat de behoefte aan bepaalde organen groter zal blijven dan het aanbod. Bovendien bestaat de verwachting dat indien het aanbod van organen onverhoopt toch mocht groeien, de criteria voor toelating op de wachtlijst versoepeld zullen worden. Daardoor komen meer mensen in aanmerking voor een transplantatie, en zal naar verwachting de wachtlijst uiteindelijk niet slinken.

Het tekort aan organen betekent dat er wachtlijsten worden opgesteld voor mensen die in aanmerking komen voor een orgaan, waarbij strenge criteria worden aangelegd om de slaagkans van de transplantatie optimaal te maken. In totaal staan er momenteel in Nederland enkele duizenden mensen op een wachtlijst voor transplantatie van één of meer organen. Voor bijvoorbeeld niertransplantaties geldt dat er al jaren lang tenminste drie keer zoveel mensen op de wachtlijst staan als het aantal transplantaties dat jaarlijks kan worden uitgevoerd.

Het tekort aan organen betekent dat mensen vaak gedurende lange tijd ernstig ziek zijn, worden belemmerd in hun normale functioneren, en belastende therapieën zoals nierdialyse moeten ondergaan. Bovendien sterven er mensen in de periode dat zij op de wachtlijst voor transplantatie staan.

In de ogen van de aanvrager vormt xenotransplantatie een goede oplossing voor het probleem van het tekort aan donororganen. Door middel van xenotransplantatie zou het aanbod van organen dermate groot gemaakt kunnen worden, dat er in ieder geval voor bepaalde categorieën van patiënten geen wachtlijst zou hoeven zijn. De vraag naar organen is naar het oordeel van de Commissie groot, en voor een aanzienlijk aantal patiënten is een nieuw orgaan van vitaal belang. Er is met het onderzoek naar mogelijkheden voor vervangende organen dus een - gezondheidsbelang gemoeid.

Niettemin wordt xenotransplantatie ook gezien als een in medisch opzicht zeer risicovolle onderneming. Zo wordt door sommige auteurs⁴ gewaarschuwd voor het gevaar van overdracht van ziekteverwekkers ([retro]virussen, prionen en dergelijke). Met name wordt gewaarschuwd voor de overdracht van nog onbekende ziekteverwekkers naar patiënten bij wie met ontstekingsremmers de afweer wordt onderdrukt teneinde te voorkomen dat het getransplanteerde orgaan wordt afgestoten. Dit is niet alleen een gevaar voor eventuele transplantatie-patiënten, maar ook voor de volksgezondheid, wanneer deze ziekteverwekkers vervolgens op andere mensen overgedragen zouden kunnen worden. Anderen stellen daar tegenover dat juist in dit opzicht xenotransplantatie te prefereren valt boven allotransplantatie omdat het aantal ziekteverwekkers dat overgebracht kan worden en ziekteverschijnselen genereert, mogelijk veel groter is bij transplantaties tussen mensen dan tussen mens en dier.

Daarnaast constateert de Commissie dat er goede wetenschappelijk redenen zijn om vraagtekens te zetten bij de medisch-fysiologische haalbaarheid van xenotransplantatie van varken naar mens. De vraag is daarbij of de organen van varkens voldoende lijken op die van de mens om dezelfde functies in voldoende mate blijvend te kunnen uitvoeren. De Commissie constateert dat in de wetenschap de meningen over de risico's en de haalbaarheid van xenotransplantatie van varken naar mens sterk verdeeld zijn.

Op grond van het voorgaande zal duidelijk zijn dat de Commissie voor een moeilijke taak stond bij haar advisering. De uitkomst van het debat was een verdeeld advies. De overwegingen van de minderheid en meerderheid van de Commissie luiden aldus.

Een minderheid van de Commissie acht de handelingen onaanvaardbaar omdat zij onderdeel uitmaken van een wetenschappelijke ontwikkeling die zij afwijst om de volgende redenen. Ten eerste schat de minderheid de haalbaarheid van xenotransplantatie van organen van genetisch gemodificeerde dieren vanwege fysiologische

⁴ Bijv. in: 'Xenotransplantatie', Advies van de Gezondheidsraad 1998/01, p. 29 e.v.; Animal-to-Human Transplants, the ethics of xenotransplantation, Nuffield Council on Bioethics, London (1996) en P. Le Tissier et al., Two sets of human-tropic pig retrovirus, *Nature* vol. 389 (16/10/1997) pp. 681-682

redenen zeer laag in. Bovendien acht zij xenotransplantatie vanwege het besmettingsgevaar te risicovol. Daarnaast wordt in het ontwikkelingstraject aan een groot aantal dieren schade aan gezondheid en welzijn toegebracht. De integriteit van de dieren wordt bij dit onderzoek op het niveau van het genoom aangetast, wat een ethisch bezwaar tegen dit onderzoek impliceert. Bovendien vindt dit deel van de Commissie dat door xenotransplantatie de dieren, doordat zij beschouwd zullen gaan worden als donor voor de mens, verder geïnstrumentaliseerd worden, waardoor eveneens hun integriteit wordt aangetast. Deze bezwaren tellen des te meer, daar er enkele alternatieven in ontwikkeling zijn, te weten de ontwikkeling van kunstorganen en het kweken van organen en weefsels *in vitro*, die naar het oordeel van de minderheid ethisch de voorkeur verdienen boven de ontwikkeling van xenotransplantatie met behulp van transgene dieren. De minderheid meent dat bij het zoeken naar alternatieven gekeken dient te worden naar het uiteindelijke doel, het vinden van een oplossing voor het tekort aan donororganen. Tot slot wordt door de minderheid ingebracht, dat de ontwikkeling van deze techniek (xenotransplantatie) bijdraagt aan een toenemende vertechnologisering en het ongewenst verleggen van grenzen van de geneeskunde waardoor ook de integriteit van de betrokken patiënten kan worden aangetast. Deze bezwaren wegen voor de minderheid van de Commissie dermate zwaar, dat zij adviseert geen vergunning te verlenen voor het onderhavige onderzoek. De minderheid onderkent daarbij wel enerzijds dat er een groot tekort aan organen is waarmee een specifiek gezondheidsbelang is gemoeid, en anderzijds dat de gemodificeerde dieren in dit onderzoek naar verwachting geen schade aan gezondheid en welzijn zullen ondervinden.

De meerderheid van de Commissie acht dit onderzoek van wetenschappelijk belang omdat het inzicht kan bieden in de immunologische afstotingsreactie. De meerderheid realiseert zich daarnaast dat de maatschappelijke discussie over xenotransplantatie nog volop gaande is en dat er in de samenleving aanzienlijke zorgen bestaan over de ontwikkelingen rond xenotransplantatie. De meerderheid acht echter de verdere ontwikkeling van deze techniek, en dus ook dit onderzoek, maatschappelijk van belang, omdat deze techniek bij zou kunnen dragen aan een oplossing voor de grote vraag naar organen. Een eventueel moratorium op xenotransplantatie zou volgens dit deel van de Commissie slechts betrekking moeten hebben op de klinische toepassing bij mensen. Xenotransplantatie lijkt in de ogen van dit deel van de Commissie zelfs een potentieel aantrekkelijk alternatief voor allotransplantatie, omdat het op lange termijn een aantal bezwaren van allotransplantatie zou kunnen vermijden. Bovendien worden door dit deel van de Commissie de besmettingsrisico's bij allotransplantatie hoger ingeschat dan die van xenotransplantatie.

Op grond van het voorgaande is de meerderheid van de Commissie van mening dat het hier gaat om onderzoek met een dusdanig substantieel doel dat het verbod voor het verrichten van biotechnologische handelingen, zoals dat is omschreven in de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, voor dit specifieke onderzoek kan worden opgeheven.

De meerderheid onderkent dat er momenteel enkele alternatieven in ontwikkeling zijn die eveneens beogen het tekort aan donororganen op te lossen, maar acht deze op dit moment nog niet reëel en twijfelt zelfs of deze ontwikkelingen reële alternatieven voor xenotransplantatie op zouden kunnen leveren. Verder meent de meerderheid dat ook voor de korte termijn doelstelling, het onderzoeken van de geschiktheid van de genoemde gensystemen, geen reëel alternatief bestaat. De vraag naar het bestaan van eventuele alternatieven maakt deel uit van de ethische toets die de Commissie op grond van de wet dient uit te voeren. Omdat er naar de mening van de meerderheid van de Commissie geen reële alternatieven bestaan, kan de opheffing van het verbod gehandhaafd blijven.

Voor de meerderheid telt daarnaast dat de gezondheid en het welzijn van de bij dit onderzoek betrokken dieren waarschijnlijk niet zullen worden aangetast door de biotechnologische handelingen.

Hoewel de integriteit van de muizen die bij dit onderzoek gebruikt worden slechts in geringe mate wordt aangetast, onderkent de meerderheid dat er bij xenotransplantatie instrumenteel gebruik gemaakt wordt van varkens en daarnaast nog van een groot aantal andere dieren in de fase waarin deze techniek ontwikkeld wordt. Dit impliceert op zichzelf een aantasting van de integriteit van deze dieren. De meerderheid constateert echter dat varkens ook reeds voor vleesconsumptie worden gefokt en acht het doel waarvoor nu speciaal varkens zullen gaan worden gefokt, namelijk het verkrijgen van donororganen, van veel groter belang dan de consumptie van vlees. In dat licht acht de meerderheid deze integriteitsaantasting acceptabel.

Tot zover de overwegingen van de Commissie die voor dit jaarverslag relevant zijn. In het advies wordt nog veel uitvoeriger verslag gedaan van de mening en overwegingen van de Commissie op andere punten met betrekking tot xenotransplantatie.

3.6 De bedenkingen

In het kader van de uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure stelt de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV) na advisering door de CBD een ontwerp-Besluit op dat vier weken ter inzage

ligt en waartegen bedenkingen kunnen worden geuit. In deze periode van vier weken vindt bij voldoende belangstelling een hoorzitting plaats.

In 2000 zijn acht hoorzittingen gehouden (zie bijlage 4).

Tijdens de hoorzittingen is er de gelegenheid om informatieve vragen te stellen aan een aanwezig lid van de Commissie biotechnologie bij dieren. Vrijwel altijd zijn ook de vergunningaanvragers, meestal in de persoon van de uitvoerende onderzoeker, aanwezig om eventuele vragen te beantwoorden. De aanwezigen bij de hoorzitting hebben tijdens de hoorzitting de gelegenheid om mondelinge bedenkingen te uiten tegen het ontwerp-Besluit. Van die mogelijkheid wordt slechts spaarzaam gebruik gemaakt. De overgrote meerderheid van de bedenkingen wordt schriftelijk ingediend.

Hoewel het aantal personen dat de hoorzittingen bezoekt beperkt is, kan toch gezegd worden dat de hoorzittingen aan hun doel beantwoorden. Immers vrijwel alle maatschappelijke organisaties die zich bezig houden met, of opkomen voor de belangen en het welzijn van dieren zijn regelmatig aanwezig. Daarnaast zijn er telkens slechts enkele burgers op persoonlijke titel aanwezig. In het kader van de te volgen procedure stuurt de Minister van LNV de ingebrachte bedenkingen naar de Commissie met het verzoek hem te adviseren.

Veel van de bedenkingen zijn algemeen van aard en keren telkens terug. Zo worden naar aanleiding van vrijwel elk ontwerp-Besluit bedenkingen ingediend tegen de wijze waarop het begrip toetsbare eenheid is gehanteerd, tegen de manier waarop naar alternatieven wordt gezocht, tegen het oordeel dat een bepaald onderzoek een substantieel belang vertegenwoordigt en tegen de wijze waarop de Commissie haar uiteindelijke afweging maakt. Voor een belangrijk deel is het telkens terugkeren van dezelfde bedenkingen het gevolg van een klaarblijkelijk blijvend verschil van inzicht en grondhouding tussen de Commissie en de vergunningverlener aan de ene kant en de indieners van de bedenkingen aan de andere kant. Dat kan ertoe leiden dat indieners van bedenkingen wel kennis genomen hebben van de reactie van de Commissie op de bedenkingen, maar deze reactie dan gebruiken om hun oorspronkelijke bedenkingen aan te scherpen, waarna een vergelijkbare bedenking opnieuw wordt ingediend naar aanleiding van een volgend ontwerp-Besluit. De Commissie ziet geen mogelijkheden om dit verschijnsel te verhelpen. De dialogen zijn kennelijk van dien aard dat het niet mogelijk is elkaar te overtuigen. Een laatste, meer technische reden voor het telkens terugkeren van dezelfde bedenkingen heeft te maken met het feit dat de indieners van de bedenkingen meestal (nog) niet op de hoogte zijn van de reactie van de Commissie op vorige bedenkingen. De Commissie meent dan ook dat dit deel van de procedure op een meer transparante wijze zou kunnen verlopen.

3.7 Conclusies en overwegingen

Met betrekking tot de adviezen en de reacties op bedenkingen heeft de Commissie in enkele gevallen haar oorspronkelijke advies herzien. Het ging vrijwel steeds om kleine wijzigingen in de voorwaarden waaronder vergunning zou kunnen worden verleend. In het algemeen kan gesteld worden dat verdeelde adviezen vrijwel steeds voortkwamen uit het feit dat de minderheid onvoldoende overtuigd was dat er een min of meer directe relatie bestond tussen het onderzoek enerzijds en de ontwikkeling van diagnostiek en/of therapieën (op termijn) anderzijds. Met name in die gevallen waarin een ernstige aantasting van de gezondheid en het welzijn van de integriteit van de dieren te voorzien viel, meende deze minderheid dat het belang van het doel (of dit nu substantieel was of niet), niet op zou wegen tegen de schade voor de dieren. Andere leden meenden dat wat meer fundamenteel onderzoek, maar wel gericht op concrete problemen, vaak aan de basis staat van positieve bijdragen vanuit de wetenschap als het gaat om onder meer het genezen van mensen van ziekten of aandoeningen.

5. Bijlagen

Bijlage 1

Overzicht van de door de Commissie biotechnologie bij dieren uitgebrachte adviezen

Bijlage 2

Samenstelling van de Commissie biotechnologie bij dieren

Bijlage 3

Vergaderingen en bijeenkomsten van de Commissie biotechnologie bij dieren in 2000

Bijlage 4

Hoorzittingen in 2000

Bijlage 1

Nr	Instituut	Titel	Kenmerk BD	Advies CBD	Antwoord op bedenkingen
1.	Erasmus Universiteit Rotterdam	Modellen voor (erfelijke) ziekten en (gen) therapie. Door de CBD gesplitst in deeladviezen: a: Hematopoietisch (bloedvormend) systeem	99.164 (C007)	26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
		b: Hart en Bloedvaten		26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
		c: Longaandoeningen		26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
		d: Stapelingsziekten		26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
		e: Zenuwcellen		26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
		f: Nieraandoeningen		26.01.2000	Herzien advies: 26.04.2000
2.*	Erasmus Universiteit Rotterdam	Modellen voor Xenotransplantatie	99.165 (C008)	26.01.2000	Herzien advies 26.04.2000
3.	Universiteit Leiden	Het verkrijgen van inzicht in cystenieren	99.218 (C010)	28.10.1999	Herzien advies 26.01.2000
4.*	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen	De moleculaire structuur en functie, alsmede de- en regeneratie van de retina bij ontwikkeling, ziekte, plasticiteit en veroudering	99.221 (C011)	28.10.1999	Herzien advies 26.01.2000
5.	Academisch Medisch Centrum Amsterdam	Nierschade ten gevolg van cytokines, pathogenese en behandeling van nefritis	99.261 (C012)	25.11.1999	Herzien advies 23.02.2000
6.	Universiteit Leiden en Leids Universitair Medisch Centrum Leiden	Opheldering van de pathofysiologie van migraine en andere aanvalsgewijze neurogenetische aandoeningen	99.307 (C013)	22.05.2000	Herzien advies 26.07.2000
7.*	Universiteit Leiden	Opheldering van de pathofysiologie van fasioscapulo-humerale spierdystrofie	99.318 (C014)	16.12.1999	Herzien advies 22.03.2000
8.	Erasmus Universiteit Rotterdam	Genregulatie en functie in de embryonale ontwikkeling Door de CBD gesplitst in deeladviezen: a: Hematopoietisch (bloedvormend) systeem	99.354 (C015)	23.02.2000	herzien advies: 24.05.2000
		b: Hart en bloedvaten		23.02.2000	herzien advies: 24.05.2000
		c: Zenuwcellen		23.02.2000	herzien advies: 24.05.2000
		d: Longen		23.02.2000	herzien advies: 24.05.2000
		e: Fertiliteit		23.02.2000	Negatief advies: onderdeel e: 23.02.2000

Nr	Instituut	Titel	Kenmerk BD	Advies CBD	Antwoord op bedenkingen
9.	Academisch Medisch Centrum Amsterdam	Regulatie van expressie en functie van sleutelenzymen die betrokken zijn bij de ontgiftiging van ammoniak	00.18 (D01)	30.08.2000	Brief d.d. 15.11.2000
10.	Rijksuniversiteit Groningen	Ontwikkeling van een thymidine kinase transgene rat en het gebruik van deze rat voor suicidegen-immunotherapie in een experimenteel ratten- leukemie model	00.44 (D02)		16.06.2000 (= ingetrokken)
11.	Leids Universitair Medisch Centrum	Drosophila als modelsysteem voor bestudering van regulatie van ontwikkeling, genexpressie en DNA herstel	00.169 (D03)	30.08.2000	Brief d.d. 15.11.2000
12.	Universiteit Leiden	Kwetsbaarheid voor neurodegeneratieve en psychiatrische aandoeningen: De rol van glucocorticoid stresshormoon	00.171 (D04)	15.08.2000	Herzien advies 28.11.2000
13.	Katholieke Universiteit Nijmegen	Fysiologie en pathofysiologie van het epitheliale calcium kanaal	00.182 (D05)	15.08.2000	Brief d.d. 15.11.2000
14.	Rijksuniversiteit Groningen	Optimaliseren immuuntherapie van kanker. (Wijziging bestaande vergunning)	00.76 (23)	03.07.2000	Brief d.d. 31.08.2000

* Verdeeld advies

Bijlage 2: Samenstelling van de Commissie biotechnologie bij Dieren.

Commissieleden:

- Prof. Dr. E. Schroten te Driebergen als Voorzitter;
- Mevr. Dr. G.A.P. Hospers te Groningen als deskundige op het terrein van de humane medische wetenschappen;
- Prof. Dr. Tj. de Cock Buning te Amsterdam als deskundige op het terrein van de Proefdierkunde of dierproefvraagstukken;
- Mevr. Dr. J.M. Fentener van Vlissingen te Lunteren als deskundige op het terrein van de diergeneeskunde of de zoötechniek;
- Prof. Dr. L. Laeyendecker te Bunnik als deskundige op het terrein van de maatschappijwetenschappen;
- Prof. Dr. R.H.A. Plasterk te Bussum als deskundige op het terrein van de medische of de dierlijke biotechnologie;
- Dr. H. Schellekens te Nieuwerkerk aan den IJssel als deskundige op het terrein van de medische of dierlijke biotechnologie op voordracht van de Commissie genetische modificatie;
- Dr. H. Verhoog te Leiden heeft per 30 juni 2000 zijn lidmaatschap beëindigd, Dr. D.G.A. Koelega te Amersfoort is benoemd tot commissielid als deskundige op het terrein van de ethiek, (m.i.v. 1 juli 2000)
- Prof. Dr. P. R. Wiepkema te Oosterbeek als deskundige op het terrein van de ethologie.

Bureau Commissie biotechnologie bij dieren:

- Prof. Dr. E. Schroten te Driebergen als Voorzitter;
- Mr. Drs. H. Lommers te Leidschendam als Secretaris;
- Drs. R. Tramper te Odijk als Adjunct-secretaris;
- Mevr. Drs. B. Bovenkerk te Amsterdam als Office-manager
- Mevr. C.M. van der Valk te Maarssenbroek als Administratief medewerkster

Ambtelijk Toehoorders:

- Drs. R. van Akker verbonden aan het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen;
- Drs. P. de Greeve verbonden aan het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
- Mevr. Drs. S. Knijff verbonden aan het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij heeft haar functie overgedragen aan Mevr. Drs. J.L. Thio verbonden aan het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (m.i.v. 1 augustus 2000);
- Drs. P. van der Meer verbonden aan het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, heeft zijn functie overgedragen aan Mevr. Dr. I. van der Leij werkzaam als beleidscoördinator genetisch gemodificeerde organisme (m.i.v. 1 december 1999).

Bijlage 3: Vergaderdata Commissie biotechnologie bij dieren 2000

- 26 januari
- 23 februari
- 22 maart
- 26 april
- 24 mei
- 26 juli (bijeenkomst)
- 30 augustus
- 27 september
- 11 oktober (extra bijeenkomst)
- 25 oktober
- 29 november
- 20 december

Bijlage 4: Hoorzittingen 2000

- 25 januari
- 29 februari
- 30 maart
- 20 april
- 4 juli
- 25 september
- 10 oktober
- 28 november