
Xenotransplantatie

Xenotransplantatie

Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 1998/01, Rijswijk, 21 januari 1998

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie. Xenotransplantatie. Rijswijk:
Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/01.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Xenotransplantation Committee.
Xenotransplantation. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1997; publication
no. 1998/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-201-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

Executive summary 13

1 Inleiding 18

1.1 Achtergrond 18

1.2 Adviesaanvraag en commissie 20

1.3 Opzet van dit advies 20

2 Buitenlandse advisering 22

2.1 De Nuffield Council of Bioethics 22

2.2 De Commissie-Kennedy 23

2.3 Het Institute of Medicine 23

3 De stand van wetenschap 25

3.1 Biomedische ontwikkelingen 25

3.2 Infectierisico's 29

3.3 Conclusies 32

4 Maatschappelijke vraagstukken 34

4.1 Toepassing van xenotransplantatie bij de mens 34

4.2 Het gebruik van dieren 36

4.3	Oplossingen voor het tekort aan organen	38
<hr/>		
5	Wet- en regelgeving	42
5.1	Het gebruik van dieren	43
5.2	Genetisch gemodificeerde organismen	44
5.3	Kwaliteit en veiligheid van producten en behandelingen	46
5.4	Octrooirecht	50
<hr/>		
6	Conclusie	51
<hr/>		
	Literatuur	54
<hr/>		
	Bijlagen	59
A	De adviesaanvraag	60
B	De commissie	63

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Xenotransplantatie is het overbrengen van organen van een dier van de ene soort naar een dier van een andere soort (of naar de mens). De techniek wordt gezien als een mogelijke oplossing voor het tekort aan menselijke donororganen, dat een gevolg is van het feit dat de vraag naar organen voor transplantatie sterker toeneemt dan het aanbod. In dit advies beschrijft een commissie van de Gezondheidsraad de stand van wetenschap met betrekking tot xenotransplantatie. Tevens bespreekt zij enkele ethische overwegingen met betrekking tot de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van onderzoek naar en de mogelijke klinische toepassing van xenotransplantatie en geeft zij een beknopt overzicht van de voor xenotransplantatie relevante wetgeving.

Een groot probleem bij transplantaties in het algemeen en xenotransplantatie bij de mens in het bijzonder is de afstoting van het transplantaat. Als gevolg van de grote evolutionaire verschillen tussen mens en dier vindt (behalve bij transplantatie van organen van apen of mensapen naar de mens) binnen enkele minuten afstoting plaats. De oorzaak van deze hyperacute afstoting en de moleculaire processen die zich daarbij voltrekken zijn thans voor een belangrijk deel bekend. Het probleem lijkt oplosbaar door de dieren die als bron van xenotransplantaten dienen in zekere mate genetisch aan te passen aan de ontvanger. Als het stadium van de hyperacute afstoting gepasseerd is, krijgt men echter binnen enkele dagen te maken met een andere vorm van afstoting. De enige remedie hiertegen is toediening van immuunsuppressiva, middelen die het afweersysteem onderdrukken, in doseringen die voor mensen, vanwege de grote kans

op vele en ernstige complicaties, niet acceptabel zijn. Een oplossing hiervoor is nog niet voorhanden.

Naast de problemen rond afstoting zijn er ook vragen over de wijze waarop een xenotransplantaat in de ontvanger functioneert. Ook deze moeten beantwoord worden voordat behandeling van patiënten aan de orde kan zijn.

Een ander belangrijk probleem dat xenotransplantatie thans nog in de weg staat is het risico van infecties. Het is denkbaar dat agentia, zoals virussen, vanuit het transplantaat overgaan naar de ontvanger en bij deze ziekteverschijnselen veroorzaken. Het is eveneens denkbaar dat een dergelijke besmetting van de ontvanger op anderen overgedragen wordt. De kennis over deze processen is verre van voldoende om een adequate inschatting van de risico's te maken.

De onzekerheden over deze vraagstukken zijn nog dermate groot, dat de commissie thans niet kan aangeven of xenotransplantatie ooit daadwerkelijk in de kliniek toegepast zal worden. Alvorens overgegaan kan worden tot klinische experimenten zal de slaagkans groot en de afstoting niet aanzienlijk ernstiger moeten zijn dan thans het geval is bij transplantatie van menselijke donororganen. Ook is meer kennis nodig over de risico's van overdracht van ziekteverwekkers en zullen xenotransplantaten zo mogelijk vrij moeten zijn van pathogenen met een hoge infectiekans. Dit geldt zowel ziekteverwekkers die bij een grote bevolkingsgroep kunnen leiden tot een relatief minder ernstige infectie (zoals influenzavirussen), als pathogenen die bij een kleine groep mensen tot ernstige ziekteverschijnselen aanleiding geven.

In het huidige stadium van de ontwikkelingen is een belangrijke vraag of klinische toepassing van xenotransplantatie ethisch acceptabel is, zowel vanuit het perspectief van de mens als vanuit dat van het dier.

Wanneer xenotransplantatie klinisch toepasbaar is, zal de techniek een bijdrage kunnen leveren aan het verlichten van het lijden van bepaalde groepen patiënten en in veel gevallen levensverlengend kunnen zijn. De commissie vindt xenotransplantatie vanuit het perspectief van de mens daarom acceptabel. Zij vindt ook dat de belangen van de patiënt opwegen tegen mogelijk ongerief en aantasting van de integriteit van het dier en dat het fokken van genetische gemodificeerde dieren ten behoeve van xenotransplantatie daarom aanvaardbaar is.

De commissie is er zich van bewust dat anderen, bijvoorbeeld op grond van culturele of religieuze overwegingen, een ander oordeel kunnen hebben over zowel het gebruik van dieren voor xenotransplantatiedoeleinden als over het implanteren van een dierlijk orgaan in een mens. Zij pleit daarom voor het geven van adequate voorlichting en het voeren van een maatschappelijke discussie over deze onderwerpen.

De commissie wijst, vanwege de veiligheidsrisico's die samenhangen met de mogelijke overdracht van besmettelijke ziekteverwekkers, het gebruik van apen of mensapen als bron van organen thans af. De wetenschappelijke ontwikkelingen lijken er op te duiden dat vooralsnog het varken de meest aangewezen bron van xenotransplantaten is.

De commissie vindt het acceptabel varkens te houden onder omstandigheden die gericht zijn op het fokken van specifiek pathogeenvrije (SPF) dieren, mits daarbij het welzijn van de dieren voldoende is gewaarborgd. Een probleem bij het pathogeenvrij fokken van dieren vormen endogene virussen, omdat deze deel uitmaken van het erfelijk materiaal van de gastheer en hieruit niet eenvoudig te verwijderen zijn. Uit recent onderzoek blijkt dat dergelijke virussen van het varken over kunnen gaan op de mens, maar het is nog niet duidelijk of zij bij de mens ook tot ziekteverschijnselen aanleiding geven.

Voor het terugdringen van het tekort aan vervangende organen moeten alle mogelijke middelen beproefd worden. Volgens de commissie verdient het verre de voorkeur het heersende tekort aan vervangende organen terug te brengen door vergroting van het aanbod aan menselijke donororganen. Hierop gerichte adequate voorlichting van zowel het publiek als de medische beroepsgroepen is daarom zeer gewenst. De commissie acht de voorlichtingsactiviteiten in het kader van de vernieuwde Wet op de orgaandonatie een positieve ontwikkeling, maar verwacht niet dat deze of andere wettelijke maatregelen voldoende zullen zijn om het huidige tekort terug te dringen. Van alternatieven als genterapie en kunstorganen is op korte termijn, dat wil zeggen binnen enkele jaren, geen soelaas te verwachten. Maatregelen in de preventieve sfeer zullen weliswaar een positieve bijdrage kunnen leveren aan terugdringing van de incidentie van orgaanfunctieverlies, maar dit zal volgens de commissie onvoldoende zijn om met het huidige aanbod aan organen aan de vraag te voldoen. Bovendien zal alleen al als gevolg van de vergrijzing van de bevolking de vraag naar organen nog verder toe nemen.

Uit een beknopt overzicht van de bestaande en toekomstige wetgeving die op xenotransplantatie van toepassing is of zal zijn, blijkt dat deze wetgeving niet op alle onderdelen toereikend is of voldoende op xenotransplantatie is toegesneden.

Met betrekking tot het gebruik van dieren is de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren van belang. Deze wet regelt onder meer dat op grond van een ethisch oordeel van de Commissie biotechnologie bij dieren vergunning verleend dient te worden voor het uitvoeren van biotechnologische handelingen bij dieren, zoals het genetisch modificeren. De wet is echter niet van toepassing op experimenten met (bron)dieren die in het buitenland zijn gefokt. De commissie pleit ervoor de wet zodanig aan te

passen dat dit wel het geval is. Zolang dit nog niet is gerealiseerd, vraagt de commissie onderzoekers hun maatschappelijke verantwoordelijkheid te nemen en dergelijke experimenten op vrijwillige basis voor te leggen aan de Commissie biotechnologie bij dieren.

Xenotransplantaten afkomstig uit genetische gemodificeerde brondieren en de ontvangers daarvan vallen onder de wetgeving met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Deze wetgeving heeft als doel de gezondheid van mens en milieu te beschermen tegen mogelijke negatieve gevolgen van het produceren en gebruik maken van ggo's. Op grond van deze wetgeving zal, als het tot klinische toepassing komt, de patiënt die een genetisch gemodificeerd xenotransplantaat ontvangt beschouwd worden als drager van een ggo. Hij valt daarmee onder de werkingssfeer van de Wet milieugevaarlijke stoffen met aanverwante regelgeving. De commissie acht dit niet gewenst, omdat dit wettelijk regime in het geheel niet is toegesneden op medische toepassingen, maar gericht is op bescherming van de algemene bevolking en niet op de gezondheid van de individuele patiënt. De commissie pleit er daarom voor om dragers van genetisch gemodificeerde xenotransplantaten expliciet buiten de werking van de Wet milieugevaarlijke stoffen te laten vallen.

De commissie beveelt verder ten sterkste aan om op Europees niveau concrete, op xenotransplantatie toegesneden afspraken te maken over de toepassing van de ggo-regelgeving.

Volgens de commissie is het noodzakelijk dat, alvorens wordt overgegaan tot klinische experimenten, de overheid maatregelen neemt en regels vaststelt die de individuele patiënt en de volksgezondheid beschermen tegen de met xenotransplantatie samenhangende risico's, met name de mogelijke overdracht van ziekteverwekkers. In eerste instantie betekent dit dat nader onderzoek verricht dient te worden naar de infectierisico's. De overheid zou vervolgens op grond van resultaten van dit onderzoek kwaliteitseisen kunnen stellen aan het xenotransplantaat. Daarnaast zou zij, om mogelijke risico's van infectie door onbekende pathogenen te beperken, ook specifieke kwaliteitseisen moeten stellen met betrekking tot de transplantatiehandeling.

Xenotransplantaten zullen commercieel beschikbaar worden gesteld. De kwaliteitseisen waaraan zij moeten voldoen, dienen daarom in productregelgeving te worden vastgesteld. Dit dient volgens de commissie geregeld te zijn voordat overgegaan kan worden tot klinische experimenten. Gezien het te verwachten internationale handelsverkeer in xenotransplantaten vindt de commissie het zeer gewenst dat uniforme kwaliteitsstandaarden voor productregeling op ten minste Europees niveau tot stand wordt gebracht.

De bestaande Nederlandse regelgeving voor medische producten is, volgens de commissie, niet toereikend is voor xenotransplantaten, met name omdat deze niet voorziet in het gewenste kwaliteits- en controlesysteem. De commissie pleit daarom voor aparte wetgeving voor — deels — uit levend materiaal bestaande medische producten (biologica). In nieuwe wetgeving kunnen voor biologica in het algemeen en ook voor bepaalde soorten producten kwaliteitsstandaarden worden opgenomen. Binnen dit kader kan afstemming plaats vinden van alle elementen die op dit moment niet of in verschillende regelingen zijn ondergebracht. Kwaliteitsstandaarden zouden, zoals aangegeven, op Europees niveau moeten worden afgesproken.

De commissie realiseert zich dat dergelijke nieuwe wetgeving niet op korte termijn tot stand kan worden gebracht. Anderzijds acht zij het wel gewenst dat er op korte termijn regelingen komen met betrekking tot xenotransplantatie op mensen. Zij stelt daarom voor als interimmaatregel te bepalen dat xenotransplantaten onder de geneesmiddelenwetgeving vallen. Deze afspraak zou, in afwachting van de totstandkoming van Europese kwaliteitsstandaarden, ook op Europees niveau gemaakt moeten worden.

De (toekomstige) Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zal op klinische experimenten met xenotransplantatie van toepassing zijn en lijkt voor het toezicht daarop een goed kader te bieden. De commissie pleit ervoor dat de in het kader van deze wet in te stellen Centrale Commissie (CeCo) de exclusieve bevoegdheid krijgt protocollen voor xenotransplantatie-experimenten met mensen te toetsen. Als centraal orgaan kan de CeCo zo toezicht houden op de ontwikkelingen rond xenotransplantatie.

De vigerende Wet ziekenhuisvoorzieningen biedt de overheid weinig mogelijkheden om de klinische toepassing van xenotransplantatie te reguleren. In het kader van de toekomstige Wet bijzondere medische verrichtingen zal het daarentegen mogelijk zijn xenotransplantatie te verbieden, respectievelijk vergunningplichtig te maken. Ook biedt deze wet de mogelijkheid een moratorium in te stellen.

Kandidaat-ontvangers van een xenotransplantaat dienen adequate voorlichting te krijgen over de behandeling. Informed consent van de patiënt voor het uitvoeren van de behandeling is een vereiste. Een belangrijk onderdeel van de voorlichting dient informatie over de mogelijke overdracht van ziekteverwekkers te zijn en de daarom noodzakelijk geachte uitgebreide en continue controle na de behandeling. Omdat niet uitgesloten kan worden dat een besmetting overgedragen wordt aan degenen die contact met de patiënt hebben, dient deze controle ook bij hen plaats te vinden. Deze personen zullen derhalve ook hun medewerking moeten geven en die zal, vanzelfsprekend, eveneens op een vrijwillige en weloverwogen beslissing moeten berusten. Registratie van de bij de controles verkregen gegevens is een noodzakelijke voorwaarde; hierbij kan een conflict ontstaan tussen het belang van de

volksgezondheid en de privacy. Het moet bij dit alles echter duidelijk zijn dat de consequentie van het weigeren van medewerking is, dat direct contact met de patiënt niet meer mogelijk is. Verder zal het, zeker in de klinisch-experimentele fase, noodzakelijk zijn het aantal contacten van de patiënt te beperken, om ook het aantal te controleren personen acceptabel te houden. Dit zal dus als consequentie hebben dat de bewegingsvrijheid van de patiënt beperkt zal zijn. Er zou niet toe overgegaan moeten worden xenotransplantatie als een reguliere behandeling aan te bieden voordat deze problemen beheersbaar zijn.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Xenotransplantation Committee.
Xenotransplantation. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1997;
publication no. 1998/01

Xenotransplantation is the transfer of organs from an animal of one species to an animal of another species (or to a human being). The technique is seen as a possible solution for the shortage of human donor organs caused by the fact that the demand for organs is rising faster than the supply. In this report, a committee of the Health Council of the Netherlands describes the present scientific status of xenotransplantation. A number of ethical issues are also considered in relation to the desirability and acceptability of research into and the possible clinical application of the technique. The report additionally includes a brief summary of the legislation which is relevant in this field.

The rejection of transplanted material is a major problem in relation to transplantations in general and xenotransplantation in particular. The evolutionary differences between humans and animals are sufficiently great that rejection begins within a few minutes, except in cases where organs are being transplanted to humans from non-human primates. Hyperacute rejection of this kind and the associated molecular processes are nowadays quite well understood. It would appear that the problem could be solved by effecting certain genetic modifications in the donor animal, to make it more similar to the recipient. However, once the hyperacute rejection stage is past, another form of rejection manifests itself within a matter of days. The only way of preventing this second kind of rejection is to use immunosuppressive agents — substances which prevent or interfere with normal immune responses — in doses which are not

acceptable for humans because of the associated high risk for many and serious complications. There is no obvious solution to this problem at present.

Difficulties also exist in relation to the way the transplanted organ functions in the recipient's body. Here again, solutions must be found before xenotransplantation becomes a viable means of treating human patients.

At present, another obstacle to the use of xenotransplantation is the risk of infection. It is conceivable that agents such as viruses could be transferred to the recipient of the organ, causing disease. Indeed, once transferred to a human in this way, a disease might even be passed on to other people. Scientists do not yet understand anywhere near enough about the processes involved to enable them to estimate the associated risks.

Uncertainty regarding the questions outlined above presently remains too great for the committee to reach any conclusion regarding the future viability of xenotransplantation as a clinical technique. Clinical experiments would not be appropriate until there is a good chance of operative success and until the rejection problems have been reduced to a level comparable with that currently associated with the transplantation of organs from human donors. The risk of infection must also be reduced to an acceptable level. To this end, there is a need for better understanding of the risk of pathogen transfer and for ways of ensuring that organs are free from highly infectious pathogens. Greater certainty is required both in relation to pathogens capable of causing relatively minor infections in large population groups (such as influenza viruses) and in relation to pathogens capable of causing serious diseases in small groups.

It is important that the ethical acceptability of clinical xenotransplantation — both from the human viewpoint and from the animal viewpoint — is considered while the technique is still at an early stage of development.

If xenotransplantation becomes clinically viable, the technique will be capable of alleviating the suffering of people with certain medical conditions and in many cases of prolonging life. The committee therefore believes that, from a human point of view, xenotransplantation is ethically acceptable. Furthermore, the committee is of the opinion that the interests of the people who might benefit from the technique are sufficient to justify the possible inconvenience to or infringement upon the integrity of the animals concerned and that the breeding of genetically modified animals for xenotransplantation purposes is therefore acceptable.

It is recognized that some people may, for cultural or religious reasons, disagree with the committee's conclusions regarding the morality of using animals for xenotransplantation or implanting animal organs into humans. The committee would

consequently like to see information made available and the encouragement of public debate on these matters.

In view of the safety risks associated with the possible transfer of infectious pathogens, the committee advises against obtaining organs from non-human primates for the time being. Scientific developments tend to suggest that the pig is currently the most suitable animal for xenotransplantation.

The committee considers it acceptable that pigs are kept in conditions appropriate for the breeding of specified pathogen-free (SPF) animals, provided that due consideration were given to the animals' welfare. The breeding of pathogen-free animals is complicated by the presence of endogenic viruses, i.e. viruses which are part of the host's genetic make-up and therefore not easy to eradicate. Recent research suggests that such viruses could make the transition from pig to man, but it is not yet clear whether they would cause disease in humans.

All possible avenues must be explored in the search for a way of ensuring that the demand for replacement organs is met. The committee believes that the best course by far is to increase the supply of organs from human donors. In this context, great importance is attached to information campaigns, both aimed at the public and aimed at the medical professions. While welcoming the publicity activities organized in the framework of the revised Organ Donation Act, the committee doubts whether these or other statutory activities will be sufficient to end the present shortage. Other options, such as gene therapy and artificial organs, are not expected to provide a solution in the short term, i.e. within the next few years. Preventive measures could reduce the incidence of organ function loss, but are not thought likely to reduce the demand for organs sufficiently. Indeed, as the population ages, the demand for organs is only likely to increase.

The report's brief summary of existing and future legislation pertinent to xenotransplantation indicates that not all relevant issues are or will be adequately or appropriately covered.

The use of animals is addressed by the Animal Health and Welfare Act, which regulates among others that the performance of biotechnological procedures, including genetic modification, is subjected to licensing based on an ethical judgement of the Biotechnology in Animals Committee. However, the Act does not control experimentation with (source) animals bred in other countries. The committee therefore proposes to modify the Act in such a way that this is taken care of. As long as this is not the case the committee asks scientists to take their social responsibility and to voluntarily present such experiments to the Biotechnology in Animals Committee.

Organs from genetically modified donor animals and the recipients of such organs are covered by the legislation on genetically modified organisms (GMOs). This legislation is designed to protect the environment and human health from any adverse effects which the production or use of GMOs might have. If clinical xenotransplantation were to become a reality, the recipient of a genetically modified animal organ would be regarded under this legislation as the carrier of a GMO. As such, the recipient would come within the scope of the Environmentally Hazardous Substances Act and the associated regulations. The committee considers this undesirable, as this body of law was not formulated with medical applications in mind; it is intended to protect the population at large, rather than the health of individual patients. The committee would therefore like to see the recipients of genetically modified animal organs explicitly excluded from the scope of the Act.

Furthermore, the committee recommends most strongly that agreement should be sought within the EU regarding the application of GMO regulations in a way which specifically addresses the issues surrounding xenotransplantation.

According to the committee, the government should act before clinical experimentation begins to protect individual patients and public health against the risks associated with xenotransplantation, in particular the risk of possible pathogen transfer. One of the first requirements is further research into the risk of cross-infection between species. The government could then, on the basis of the results of this research, introduce organ quality requirements. It might also be appropriate for the government to impose specific quality requirements on all aspects of treatment associated with transplantation, in order to limit the risk of infection from unknown pathogens.

The expectation is that animal organs for xenotransplantation will be supplied on a commercial basis. It is therefore important that quality requirements applicable to such organs are included in product regulations. The committee advises taking the necessary action before clinical experimentation begins. Given that the trade in organs will in all probability be international, the committee is strongly in favour of uniform product quality standards, at least within Europe.

In the committee's judgement, the Netherlands' existing medical product regulations are not adequate to regulate the trade in organs for xenotransplantation, mainly because they do not contain the desired quality standards or quality control requirements. The committee therefore wishes to see new legislation introduced covering medical products that consist at least partly of living material (biologicals). This legislation should include quality standards for biological products in general and for particular product types. A new act could also serve as a vehicle for the harmonization of existing rules and the regulation of otherwise neglected areas. As

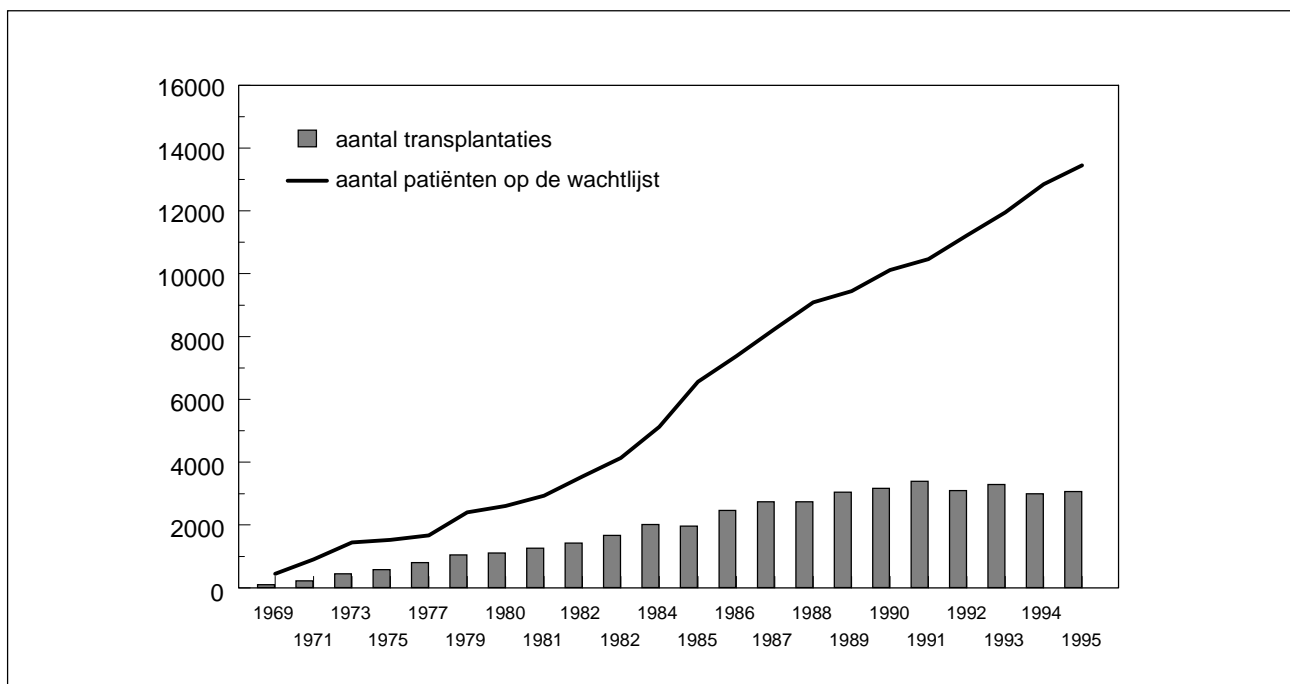
indicated earlier, the quality standards included in any such legislation should be agreed with the Netherlands' European partners.

While recognizing that new legislation of the kind described cannot be introduced in the short term, the committee would like to see regulations brought in quickly to cover xenotransplantation involving human beings. It is accordingly suggested that, as an interim solution, organs for xenotransplantation should be brought within the scope of the legislation on medicines. Until the introduction of European quality standards, this move should be agreed with other EU member states.

The (forthcoming) Medical Research Involving Human Subjects Act will cover clinical xenotransplantation experiments and appears to provide a sound basis for the supervision of such activities. It is suggested that only the central ethical review committee (CeCo) whose establishment is provided for by the Act should have the authority to review protocols for research involving human xenotransplantation. As a national body, the CeCo would be well placed to monitor developments in this field.

The existing Hospital Provision Act does not lend itself easily to governmental control of clinical xenotransplantation. However, it would be possible to ban xenotransplantation or to introduce compulsory licensing under the planned Exceptional Medical Procedures Act. The Act could also be used to impose a moratorium.

Any patient offered an animal organ should be properly informed about the proposed procedure, and no xenotransplant operation should be performed without the recipient's informed consent. The information given to potential recipients should highlight the possibility of pathogen transfer and the consequent need for continual and extensive monitoring following the operation. Since an infection could be passed on to people with whom the transplant patient has contact, the health of such individuals would also have to be monitored. The voluntary and informed cooperation of the patient's friends and relatives is therefore an important aspect of the xenotransplant operation. Registration of the data collected during the postoperative checks is an essential prerequisite; there may, however, be problems reconciling public health interests with the individual's right of privacy. Nevertheless, it should always be made clear that further direct contact between the patient and anyone who declines to cooperate in this regard would not be possible. Furthermore, during the clinical experimentation phase at least, it will be necessary to restrict the number of people with whom a patient has contact following a transplant operation, so as to keep the postoperative monitoring programme to tolerable proportions. As a result, the organ recipient's freedom of movement will need to be restricted. Xenotransplant operations should not be made generally available until these problems are manageable.



Figuur 1 Verloop van de Eurotransplant-wachtlijst voor nieren op 31 december van elk jaar, en van het aantal niertransplantaties per jaar, voor de periode 1969-1995. De groei van de wachtlijst wordt mede veroorzaakt door het verruimen van de toelatingscriteria en door de bijdrage van hertransplantaties. (Bron: Coh95)

Hoofdstuk **1**

Inleiding

1.1 Achtergrond

Orgaanfunctieverlies is een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte. Er komen steeds meer mogelijkheden om bij uitval een vervangend geheel orgaan, deel van een orgaan of bepaalde cellen uit een orgaan te implanteren. Deze transplantaten zijn in de meeste gevallen afkomstig van een overleden donor. De vraag naar organen is echter groter dan het aanbod en neemt ook sterker toe. Figuur 1 toont, als voorbeeld, de ontwikkeling van de wachtlijst en van het aantal niertransplantaties voor het verzorgingsgebied van Eurotransplant (België, Duitsland, Nederland, Oostenrijk en Luxemburg).

In 1995 vonden in Nederland 384 niertransplantaties plaats, waarbij het orgaan afkomstig was van een overleden donor (post-mortale transplantaties), terwijl daarnaast 96 patiënten een nier kregen van een levende donor (meestal een familielid). Aan het einde van 1995 stonden 1703 personen op de wachtlijst voor een niertransplantatie. Het aantal harttransplantaties bedroeg in datzelfde jaar 48, terwijl er 67 patiënten op de wachtlijst werden aangemeld (Cou97).

Donororganen van mensen zijn momenteel de meest geschikte vervangers voor niet goed functionerende organen. Vergroting van het aanbod is verreweg de beste oplossing voor het probleem van het tekort. Zolang dat tekort voortduurt, is het zoeken naar alternatieven echter ook belangrijk. Hierbij is enerzijds de aandacht gericht op toepassing van volledig kunstmatige hulpmiddelen, zoals het kunsthart, terwijl anderzijds de mogelijkheden van het gebruik van dierlijke organen worden onderzocht. Het overbrengen van organen van een dier van de ene soort naar een dier van een andere soort of naar de mens wordt aangeduid met de term *xenotransplantatie* (xenos = vreemd). Transplantatie van mens naar mens duidt men ter onderscheiding daarvan ook wel aan met *allograft* (allos = ander).

Diverse problemen staan toepassing van xenotransplantatie bij mensen in de weg. Het eerste probleem is de afstoting van het soortvreemde orgaan. Deze afstoting is heftiger naarmate de soorten evolutionair verder van elkaar verwijderd zijn. Recente wetenschappelijke ontwikkelingen laten zien dat de afstotingsverschijnselen althans ten dele te verminderen zijn door de brondieren* genetisch aan te passen. Het tweede grote probleem is dat van de veiligheid: de organen van dieren kunnen ziekteverwekkers herbergen die bij het dier niet, maar bij de mens wel tot problemen kunnen leiden. Het is denkbaar dat dergelijke ziekten besmettelijk zijn en zich vanuit de ontvanger van een xenograft in de bevolking verspreiden. De aard en de

* Het zou niet juist te zijn te spreken van donordieren. Donorschap geeft een vrijwillige keuze aan en daar is bij dieren uiteraard geen sprake van.

omvang van dergelijke risico's zijn niet bekend. Verder is het de vraag of organen van dieren in staat zijn om de functie van een menselijk orgaan in voldoende mate over te nemen. Hoe minder evolutionaire verwantschap er is tussen soorten, des te groter is de kans dat er belangrijke fysiologische verschillen in orgaanfunctie zijn. Een vierde probleemveld betreft de ethische, juridische en maatschappelijke aanvaardbaarheid. Is het acceptabel om dieren genetisch aan te passen om als bron van organen voor de mens te kunnen dienen? En is het aanvaardbaar als mens te leven met een orgaan van dierlijke oorsprong? Ten slotte rijst de vraag of de biomedische ontwikkelingen op het gebied van xenotransplantatie voldoende door bestaande wetgeving geregeld kunnen worden. Deze ontwikkelingen worden sinds enkele jaren sterk gestimuleerd door de (farmaceutische) industrie. Daardoor hebben zij een sterk internationaal karakter. Op slechts enkele plaatsen in de wereld worden — meestal met commerciële oogmerken — genetisch gemodificeerde, transgene, brondieren gefokt. Er zal een internationaal handelsverkeer ontstaan met deze dieren of hun organen als producten. Nationale wetgeving zal niet altijd toereikend zijn voor noodzakelijk geachte regeling van dat verkeer.

De afgelopen jaren is, mede dank zij de aangeduide betrokkenheid van het bedrijfsleven, belangrijke wetenschappelijke vooruitgang geboekt bij het verminderen van sommige van de afstotingsverschijnselen die direct na een xenotransplantatie optreden. De publiciteit rond deze positieve resultaten heeft de maatschappelijke belangstelling voor xenotransplantatie flink aangewakkerd (Ano96, Lai96, Mor96, Nas95). Patiënten zien in xenotransplantatie een oplossing van hun gezondheidsproblemen en oefenen druk uit om de ontwikkelingen te bespoedigen (Rog96). Tezelfdertijd brengt de betrokkenheid van de industrie de kans mee dat, om bedrijfspolitieke redenen, niet alle wetenschappelijk informatie openbaar wordt gemaakt. Dit bemoeilijkt het verkrijgen van een adequaat en actueel overzicht van de wetenschappelijke stand van zaken.

1.2 Adviesaanvraag en commissie

De in de voorgaande paragraaf geschetste situatie is voor de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aanleiding geweest de Gezondheidsraad advies te vragen over het onderwerp xenotransplantatie. De tekst van de adviesaanvraag is in bijlage A opgenomen.

De vice-voorzitter van de Raad heeft op 13 januari 1997 de commissie Xenotransplantatie (hierna te noemen: 'de commissie') ingesteld, die als opdracht meekreeg die adviesaanvraag te beantwoorden. De samenstelling van de commissie staat in bijlage B.

1.3 Opzet van dit advies

De commissie geeft in het voorliggende advies antwoord op de vragen van de minister en doet aanbevelingen voor oplossingen van de geïdentificeerde problemen. Zij bespreekt eerst enkele belangrijke buitenlandse rapporten en beschrijft, in het derde hoofdstuk, de ontwikkelingen op biomedisch gebied, de afstotingsproblematiek en de problemen rond infecties. Vervolgens geeft de commissie in hoofdstuk 4 een weergave van de discussies over maatschappelijke aanvaardbaarheid van xenotransplantatie, zowel vanuit het perspectief van het (proef)dier als dat van de mens. Hierbij komen ook alternatieven aan de orde. Het vijfde hoofdstuk is gewijd aan bestaande en in ontwikkeling zijnde wetgeving die betrekking heeft op het gehele ontwikkelingstraject van xenotransplantatie: van dierproeven naar experimenten met mensen en uiteindelijk reguliere klinische toepassing. In het zesde en laatste hoofdstuk geeft de commissie een samenvattend oordeel: xenotransplantatie ja of nee.

Buitenlandse advisering

In 1996 en 1997 verschenen drie belangrijke rapporten: twee in het Verenigd Koninkrijk en een in de Verenigde Staten. Deze vormden mede de basis voor de discussies die geleid hebben tot dit advies. De commissie bespreekt in dit hoofdstuk belangrijkste conclusies uit die rapporten.

2.1 De Nuffield Council of Bioethics

De Nuffield Council of Bioethics in het Verenigd Koninkrijk acht het fokken en gebruiken van varkens voor xenotransplantatie-doeleinden wel, maar van primaten niet ethisch aanvaardbaar (Nuf96). De Council wijst op de risico's van overdracht van pathogenen en dringt sterk aan op maatregelen om dergelijke problemen te voorkomen. De belangrijkste aanbeveling is de instelling van een Advisory Committee on Xenotransplantation die een brede taakstelling zou moeten krijgen: het verzamelen van gegevens over risico's van overdracht van ziekten en het opstellen van regels om die risico's te minimaliseren, het opstellen van richtlijnen voor het onder medische controle houden van ontvangers van een xenotransplantaat en bijhouden van een register van behandelde patiënten, het verlenen van goedkeuring voor het uitvoeren van experimenten op mensen, het bepalen van de invloed van een xenotransplantatie op de patiënt en het bevorderen van discussie over xenotransplantatie. Er zouden geen experimenten op mensen uitgevoerd mogen worden voordat die commissie geïnstalleerd is en een oordeel heeft gegeven over de aanvaardbaarheid van dergelijke experimenten.

2.2 De Commissie-Kennedy

Ongeveer gelijktijdig met de publicatie van het rapport van de Nuffield Council, rondde een door de Britse regering ingestelde Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation (de Commissie-Kennedy) haar advies af (Ken96). De inhoud van dat advies werd echter pas een half jaar later openbaar gemaakt, toen de Britse regering haar standpunt ten aanzien van de aanbevelingen had geformuleerd (Gov97). Het advies van de Commissie-Kennedy komt grotendeels overeen met dat van de Nuffield Council. Het gebruik van varkens als bron van organen voor xenotransplantatie wordt acceptabel geacht, evenals het genetisch modificeren van varkens om de afstoting van organen in te perken. Het gebruik van primaten vindt de Commissie-Kennedy niet raadzaam, deels om gevoelsmatige redenen, maar vooral vanwege het grotere risico op overdracht van pathogenen. De commissie meent ook dat de ontwikkelingen nog niet zover gevorderd zijn dat al experimenten bij mensen gedaan kunnen worden. Eerst moet meer bekend zijn over het beteugelen van de afstotingsverschijnselen en over het risico van overdracht van pathogenen. Ook de Commissie-Kennedy stelt voor om een in te stellen centrale instantie te belasten met het toezicht op de ontwikkelingen en te laten beslissen wanneer de tijd rijp is voor klinische experimenten. De Britse regering heeft deze voorstellen overgenomen en de UK Xenotransplantation Regulatory Authority ingesteld (Ano97, Gov97, Nas97). Tegelijkertijd heeft zij een moratorium afgekondigd op de toepassing van xenotransplantatie op de mens.

2.3 Het Institute of Medicine

Het Institute of Medicine in de Verenigde Staten doet in een eind 1996 verschenen rapport de aanbeveling om al bestaande lokale commissies, de Institutional Review Boards, xenotransplantatie-experimenten te laten beoordelen en begeleiden (IOM96). Dit zou plaats moeten vinden onder het regime van federale regels, waarvan een concept-versie eind 1996 door de Public Health Service (PHS) openbaar is gemaakt (PHS96). Het Institute of Medicine legt sterk de nadruk op het voorkomen van overdracht van pathogene organismen en stelt dat, wanneer de wetenschap ver genoeg gevorderd is en de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen genomen zijn, xenotransplantaties op mensen gerechtvaardigd zijn en uitgevoerd zouden mogen worden.

Ook in de concept-richtlijnen van de PHS wordt sterk de nadruk gelegd op de veiligheidsaspecten. Er is echter nogal wat commentaar en kritiek geuit op deze richtlijnen, vooral juist vanwege die veiligheidsaspecten. In een door 44

wetenschapsbeoefenaren (meest virologen) ondertekende brief wordt, bijvoorbeeld, gesteld dat het gebruik van primaten als brondieren niet acceptabel is vanwege het risico dat ziekteverwekkers van een xenotransplantaat op de gastheer overgaan en dan tot ernstige ziekten leiden (Ben97). De PHS zou daar te gemakkelijk overheen stappen door alleen maatregelen voor te stellen om eventuele ziekteverschijnselen vroegtijdig te ontdekken. Maar dan is, aldus de critici, het kwaad al geschied. Ook was er kritiek op het voornemen de (lokale) Institutional Review Boards een doorslaggevende stem te geven met betrekking tot de uitvoering van xenotransplantatie-experimenten met mensen. Een centrale commissie zou meer gespecialiseerd kunnen zijn en een beter overzicht over de ontwikkelingen kunnen hebben. Anderzijds was er de te verwachten kritiek van transplantatiechirurgen, die in de richtlijnen te veel bemoeienis van de overheid zagen. De PHS verwacht begin 1998 aangepaste concept-richtlijnen te publiceren.

De stand van wetenschap

3.1 Biomedische ontwikkelingen

3.1.1 *Afstoting*

Een belangrijk probleem in de transplantatiegeneeskunde is het proces van afstoting, waarbij het immunologisch apparaat van de ontvanger wordt geactiveerd en zich richt tegen het lichaamsvreemde geïmplanteerde orgaan of weefsel. De heftigheid van de afstotingsreactie wordt bepaald door de mate van verschil in weefselkenmerken tussen donor en ontvanger en door de aard van het getransplanteerde orgaan of weefsel. Zo leidt een (vaatloos) hoornvliestransplantaat nauwelijks tot immuunactivatie, terwijl een getransplanteerde nier aanleiding geeft tot heftige afstotingsreacties.

Voor de immunologische afstoting zijn de witte bloedcellen (*lymfocyten*) verantwoordelijk. Er zijn verschillende soorten afweer te onderscheiden. Het eerste type, gekenmerkt door de vorming en afgifte aan het bloed van afweerstoffen (*antistoffen*) door B-lymfocyten, wordt *humorale* afweer genoemd. Antistoffen kunnen in een getransplanteerd orgaan reageren met structuren op het bloedvatendotheel (de cellen die de binnenzijde van de bloedvatwanden bekleden) en daarmee een ontstekingsproces in gang zetten. Bij dit proces spelen bepaalde in het bloed circulerende eiwitten die behoren tot het zogenoemde complementsysteem een belangrijke rol. Anderzijds kan dit ontstekingsproces ook optreden doordat complementeiwitten direct, dat wil zeggen zonder tussenkomst van antistoffen, reageren met het bloedvatendotheel (zie ook 3.1.3). In beide gevallen kan dit binnen

enkele minuten tot enkele uren leiden tot afstoting van het transplantaat: *hyperacute afstoting*. Het tweede type afweer wordt verzorgd door T-lymfocyten. Dit zijn witte bloedcellen die na activatie rechtstreeks kunnen reageren met cellen van het lichaamsvreemde weefsel. Ook hierbij wordt een ontstekingsreactie in gang gezet. Deze vorm van afweer wordt *cellulaire* afweer genoemd en leidt tot afstoting in een tijdsbestek van dagen tot maanden: *acute* en *vertraagd acute afstoting*.

3.1.2 *Xenotransplantatie*

Xenotransplantatie is het transplanteren van levend materiaal (cellen, weefsels, organen of delen van organen) van een organisme van de ene soort naar een organisme van een andere soort. In het onderzoek naar de klinische mogelijkheden van xenotransplantatie is, voor zover het om cellen gaat, de aandacht vooral gericht op eilandjes van Langerhans (met het oog op de insulineproductie bij diabetespatiënten) (Gro94, Now94) en op hersencellen (transplantatie van foetale hersencellen naar bijvoorbeeld patiënten met de ziekte van Parkinson, bij wie delen van het eigen hersenweefsel niet meer functioneren) (Dea97, Din97).

Met betrekking tot organen richt het onderzoek zich vooral op nieren, harten, longen en in mindere mate lever en pancreas. Als het zou lukken om een xenotransplantatie met succes te volbrengen, dat wil zeggen, zonder dat het transplantaat wordt afgestoten en met voldoende overname van de functie van het vervangen orgaan, kan dat beschouwd worden als een belangrijke klinische doorbraak. Alhoewel er op onderdelen belangrijke successen zijn geboekt, blijkt uit het hierna volgende overzicht dat er vooralsnog geen zicht is op een succesvolle xenotransplantatie bij een mens.

De commissie beperkt zich in dit advies tot het geven van voorbeelden van xenotransplantatie van organen. Algemene aspecten, zoals het probleem van de afstoting en de risico's van infecties, maar ook de ethische en juridische overwegingen, zijn echter evenzeer van belang bij xenotransplantatie van cellen of weefsels.

3.1.3 *Discordantie en concordantie*

De mate van verwantschap tussen soorten bepaalt de heftigheid van het afstotingsproces. Daarbij kan onderscheid worden gemaakt tussen soorten die weinig verwantschap vertonen (*discordante* soorten), bijvoorbeeld de mens en het varken, en soorten die relatief nauw verwant zijn (*concordante* soorten), zoals de mens en niet-humane primaten: de apen en mensapen (Mar94). In geval van discordantie is de belangrijkste barrière voor een succesvolle xenotransplantatie tot op heden de hyperacute afstoting. Hierbij speelt het *complementsysteem* een sleutelrol.

Complement, dat deel uitmaakt van het humorale afweersysteem, bestaat uit een serie eiwitten in het bloed die achtereenvolgens worden geactiveerd (Law96). Al of niet door antistof gemedieerde binding van een eiwit aan het begin van de complementreeks aan het bloedvatendotheel zet een complex proces van binding en activatie van complementeiwitten in werking. Dit leidt uiteindelijk tot een ontstekingsreactie en, in het geval van xenotransplantatie, tot hyperacute afstoting. Weliswaar zijn op het bloedvatendotheel eiwitten aanwezig die de bloedvatwand beschermen tegen complement-activatie, de complement-regulerende eiwitten, maar deze zijn soortspecifiek: de bescherming werkt niet tegen het complementsysteem van een andere soort. De complement-regulerende eiwitten lijken de sleutel te vormen tot het oplossen van het probleem van de hyperacute afstoting (Bha97, Dia97, Dor97, Kro97, Law96, Law97, War97, Zai97).

Bij concordantie speelt deze complement-activatie geen rol. Bij xenotransplantatie tussen concordante soorten zal hyperacute afstoting daarom niet optreden. Voor de mens zouden om die reden de niet-humane primaten het meest geschikt zijn als bron van organen.

3.1.4 *Primaten als brondieren*

Er zijn een aantal bezwaren aan te voeren tegen het gebruik van niet-humane primaten als brondieren.

Allereerst zijn er morele en juridische problemen. De commissie besteedt daar in de volgende hoofdstukken aandacht aan.

Vervolgens is er het verschil in lichaamsgrootte en levensduur. Een hart van een volwassen baviaan, bijvoorbeeld, zal niet genoeg capaciteit hebben om voor de bloedsomloop van een — tweemaal zo zware — volwassen mens te zorgen. Bij transplantatie in kinderen is het de vraag of het xenotransplantaat voldoende meegroeit en een voldoende lange levensduur heeft.

Een belangrijk bezwaar tegen het gebruik van primaten als brondieren is de kans op het overbrengen van ziekteverwekkers naar de ontvanger en via deze wellicht naar andere mensen. Die kans is, door de nauwe verwantschap tussen niet-humane primaten en mensen, veel groter dan bij het gebruik van discordante brondieren. De verspreiding van de uit primaten afkomstige HIV- en Marburg-virussen zijn afschrikwekkende voorbeelden. De commissie gaat in paragraaf 3.2 uitgebreider op dit veiligheidsprobleem in.

3.1.5 *Varkens als brondieren*

Vanwege de in de voorgaande paragraaf genoemde bezwaren heeft het wetenschappelijk onderzoek zich de laatste jaren gericht op het varken als bron van organen. De grootte van varkensorganen komt tamelijk goed overeen met die van menselijke organen. De levensduur van varkens is echter korter dan die van de mens. Wel zijn varkens, in tegenstelling tot niet-humane primaten, in korte tijd in grote aantallen te fokken.

Voor het gebruik van organen van varkens (een voor de mens discordante soort) vormt hyperacute afstoting de eerste barrière. De tweede hindernis bestaat uit de acute en de vertraagd acute afstoting die optreden in een tijdsbestek van dagen tot maanden na transplantatie. Ten slotte moet dan nog de chronische afstoting (die maanden tot jaren na transplantatie kan optreden) worden overwonnen. Dierexperimenteel onderzoek heeft uitgewezen dat in het algemeen de acute en de chronische afstoting na xenotransplantatie aanzienlijk heftiger en ernstiger verlopen dan na allotransplantatie (Bha97, War97, Zai97).

Als het lukt om de afstoting van een varkensorgaan onder controle te houden, is het vervolgens zaak dat het orgaan ook de functie van het vervangen orgaan in voldoende mate overneemt. Dit lijkt bij in primaten getransplanteerde varkensorganen niet altijd het geval te zijn. Voor het hart is met name de grootte van belang: een te klein hart kan niet voldoende bloed rondpompen en een te groot hart, als het al in de borstkas past, pompt te veel, waardoor er in de longen stuwings- en oedeem kan ontstaan, hetgeen weer tot verlies van longfunctie leidt (Sch97). Na transplantatie van een discordante nier treedt vaak bloedarmoede op, als gevolg van een onvoldoende productie in de nier van het hormoon erythropoïetine, dat de aanmaak van rode bloedcellen reguleert (Koz97). Ook is gevonden dat de regulering door de nier van de hoeveelheid elektrolyten in het bloed — voor het functioneren van het lichaam belangrijke ionen zoals natrium, kalium en calcium — na een xenotransplantatie niet altijd goed verloopt (Ham97a). Omdat veel functies van de lever zeer gecompliceerd zijn, is het niet waarschijnlijk dat een varkenslever in staat zal zijn om permanent de functies van een menselijke lever over te nemen. Wel is onlangs de geïsoleerde lever van een genetisch gemodificeerd varken buiten het lichaam gebruikt als tijdelijke ondersteuning bij acuut leverfalen (Day97, Rog97).

Er zijn de afgelopen jaren enkele experimenten met transplantatie van (foetale) eilandjes van Langerhans van een varken naar de mens uitgevoerd. Weliswaar lukte het met sterke immuunsuppressieve medicijnen de afstoting te onderdrukken, maar de productie van insuline was nauwelijks meetbaar (Tib97). Varkensinsuline is overigens,

tot het beschikbaar komen van biotechnologisch vervaardigde insuline, gedurende tientallen jaren met succes toegediend aan diabetespatiënten.

3.1.6 *Genetische modificatie*

De laatste jaren hebben zich belangrijke ontwikkelingen voorgedaan die mogelijk een oplossing bieden voor het probleem van de hyperacute afstoting.

Allereerst is gezocht naar de menselijke genen die coderen voor verschillende complement-regulerende eiwitten. De identificatie en daarop volgende isolatie van deze genen maakte het mogelijk ze met behulp van moleculair-biologische technieken in te bouwen in het erfelijk materiaal van varkens (Coz95). Dit proces wordt *transgenese* genoemd. In de op deze wijze ontwikkelde transgene varkens zijn dus normaal functionerende menselijke eiwitten aanwezig. Op diverse plaatsen in de wereld zijn of worden transgene varkens gefokt waarin meerdere menselijke complement-regulerende eiwitten tot expressie komen (Bac97, Law97).

Een tweede benadering is die, waarbij bepaalde suikergroepen van celmembraaneiwitten, die als herkenningspunt fungeren voor de complementeiwitten, zodanig veranderd worden dat die herkenning niet of in mindere mate plaats vindt (LaV95, Pla95, Vau94). Deze genetische modificatie van het erfelijk materiaal is geen transgenese, want er vindt geen overdracht van erfelijk materiaal van de ene naar de andere soort plaats. Er wordt aan gewerkt om ook de genetische modificatie van de suikergroepen van de membraaneiwitten in bovengenoemde transgene varkens in te bouwen.

De meest recente gegevens wijzen er op dat inderdaad bij transplantatie van organen (harten of nieren) van deze transgene varkens in primaten de hyperacute afstoting wordt onderdrukt (Bha97, Dia97, Kro97, Law97, Zai97). In deze experimenten zijn echter tevens meestal zeer hoge doses immuunsuppressieve middelen toegediend, soms tot tienmaal de voor mensen maximaal toelaatbare doses. Dit was nodig om de acute en vertraagd acute (cellulaire) afstoting te onderdrukken. Ondanks het overwinnen van de hyperacute afstoting is het echter niet gelukt om een primaat met een werkend varkenshart of -nier langer dan een maand of drie in leven te houden. Werd het orgaan niet door een acute cellulaire reactie afgestoten, dan overleden de proefdieren aan de gevolgen van complicaties samenhangend met de sterke immuunsuppressie (Bha97, Dia97, Zai97).

3.2 **Infectierisico's**

Uit het voorgaande blijkt dat er thans aan xenotransplantatie nog aanzienlijke risico's verbonden zijn voor de ontvanger, samenhangend met het door afstoting of andere

oorzaken niet of onvoldoende functioneren van het transplantaat en met de noodzakelijke immuunsuppressieve therapie ter voorkoming van afstoting. Daarnaast bestaat er een risico voor het overbrengen van infecties van het brondier naar de ontvanger en dit risico wordt door de immuunsuppressie ook nog eens vergroot. Er dient rekening mee te worden gehouden dat dergelijke infecties niet alleen beperkt hoeven te blijven tot de ontvanger. Via contacten tussen de patiënt en zijn omgeving kan mogelijk ook verspreiding in de bevolking optreden.

Aangezien op dit moment alleen niet-humane primaten en genetisch gemodificeerde varkens in aanmerking komen als bron van xenotransplantaten, zal de commissie zich bij de bespreking van de infectierisico's tot deze dieren beperken.

Er is, zowel bij het gebruik van niet-humane primaten als van varkens als bron van organen voor menselijke ontvangers, een grote kans op infecties met thans bekende ziekteverwekkers, met name virussen. Daarnaast is er een niet in te schatten kans op infectie met potentieel ziekteverwekkende (micro)organismen of met thans nog onbekende pathogenen (All96, Cha95).

3.2.1 *Primaten*

Omdat niet-humane primaten ten opzichte van de mens concordante diersoorten zijn, acht de commissie de risico's van infectie bij het gebruik van deze dieren als bron van organen bij xenotransplantatie aanzienlijk groter dan bij het gebruik van discordante brondieren. Zij vindt daarom dat klinische experimenten met primaten als brondieren op dit moment niet gerechtvaardigd zijn.

Anderzijds zijn de afstotingsproblemen bij organen van primaten kleiner dan bij varkensorganen en op grond daarvan zijn primaten beter geschikte brondieren. De commissie sluit daarom het gebruik van primaten als brondieren, als xenotransplantatie met varkensorganen niet haalbaar blijkt, niet *a priori* uit. Wel dient hierover eerst een ethische discussie plaats te vinden (zie 4.2.2). Mochten apen als brondieren gebruikt worden, dan zullen hiervoor dieren gefokt moeten worden die vrij zijn van zoveel mogelijk ziekteverwekkers ('specified pathogen free' of SPF-dieren).

3.2.2 *Varkens*

De risico's van overdracht van ziekteverwekkers tussen discordante soorten zijn weliswaar kleiner dan bij concordante soorten, maar niet afwezig. Ook xenotransplantatie van varkensorganen naar de mens is derhalve niet vrij van infectiegevaaren.

De gezondheidsrisico's samenhangend met infecties met parasieten, bacteriën en schimmels zijn waarschijnlijk tot een acceptabel niveau terug te brengen via adequaat

uitgevoerde eliminatieprogramma's, gekoppeld aan het houden van de dieren onder condities die herintroductie van infecties met deze organismen uitsluiten. Hiertoe is het noodzakelijk dat een 'good husbandry practice' (GHP) regime voor het in een barrière-systeem houden van de brondieren wordt ontwikkeld en ten uitvoer gebracht. Het regelmatig testen op afwezigheid van genoemde infecties ter waarborging van de voor brondieren gespecificeerde SPF-status en een bijbehorend documentatiesysteem dienen van een dergelijk GHP-regime deel uit te maken. Het zal echter nooit uitgesloten kunnen worden dat er zich, ondanks de SPF-status, nog ziekteverwekkers in de dieren bevinden waarvan de aard en de betekenis bij overbrenging naar de mens niet is in te schatten.

De risico's van infecties met virussen vanuit het varken zijn verreweg het grootst, het moeilijkst in kaart te brengen en het moeilijkst te voorkomen.

Alhoewel het mogelijk is om varkens te fokken die vrij zijn van specifieke pathogenen, zijn er ten minste twee problemen nog niet bevredigend op te lossen (Swi96). Het eerste probleem wordt gevormd door virussen die niet of nog niet te elimineren zijn. Een bijzonder knelpunt hierbij vormen de endogene retrovirussen. Het genetisch materiaal van deze virussen maakt deel uit van het genetisch materiaal van de gastheer en is derhalve zeer moeilijk te verwijderen. *In vitro* is aangetoond dat endogene retrovirussen van het varken menselijke cellen kunnen infecteren (LeT97, Pat97). Het tweede probleem is, dat er ook steeds weer nieuwe virussen worden geïdentificeerd. Dit betekent dat een testprogramma nooit allesomvattend kan zijn.

Veelal is van de virussen die bij het varken kunnen voorkomen slechts ten dele bekend in hoeverre ze voor de mens ziekteverwekkend zijn. Patiënten die in het kader van een xenotransplantatie voor langere tijd aan deze virussen worden blootgesteld, terwijl ook hun afweersysteem nog eens sterk wordt onderdrukt, lopen een relatief groot risico. In het bloed van patiënten die, behalve een nier van een menselijke donor, ook eilandjes van Langerhans afkomstig van varkens hadden ontvangen, zijn antistoffen tegen diverse varkensvirussen aangetoond, overigens zonder dat hiermee ziekteverschijnselen in verband konden worden gebracht (Tib97).

Naast het risico van de overdracht van direct ziekteverwekkende virussen naar de ontvanger en mogelijk ook zijn omgeving, dient er tevens rekening mee te worden gehouden dat, mede door de immuunsuppressie, de ontvanger van een xenotransplantaat een ideale omgeving vormt voor adaptatie van een virus aan de nieuwe gastheer door mutatie of recombinatie met reeds aanwezige virussen. Aanvankelijk onschuldige virussen kunnen hierdoor toch schadelijk worden.

De kans op het overbrengen van infecties met prionen bij xenotransplantatie van varkensorganen is, zeker bij handhaving van een GHP-regime voor SPF-dieren,

waarschijnlijk relatief gering. Het risico beperkt zich bovendien uitsluitend tot de ontvanger, omdat volgens de huidige inzichten prionen niet door contacten overgebracht kunnen worden. De ervaringen met bovine spongiforme encephalopathie (BSE, de 'gekke-koeien ziekte') en het menselijke analogon, de ziekte van Creutzfeld-Jacob, leren dat prionziekten pas na een relatief lange incubatietijd optreden, waardoor er voor de ontvanger eerst een risico zal ontstaan bij langdurige overleving van de transplantatie. Bovendien zijn prionziekten nog niet bij varkens waargenomen. Aan de andere kant zijn de huidige diagnostische mogelijkheden, zeker in het incubatiestadium, uiterst beperkt. Daarom zal het noodzakelijk zijn om voor het garanderen van de SPF-status met betrekking tot prionen een speciaal controleprogramma op te zetten. Dit zal deels gericht moeten zijn op steekproefsgewijs histopathologisch onderzoek aan hersenweefsel. Wellicht is ook onderzoek naar de overdracht van prionen bij varkens noodzakelijk.

3.3 Conclusies

Xenotransplantatie bevindt zich op dit moment nog in een experimenteel stadium. De wetenschappelijke ontwikkelingen zijn de afgelopen jaren echter snel gegaan. Het lijkt thans mogelijk om, door middel van het inbouwen van bepaalde eiwitten van de ontvanger in het brondier, hyperacute afstoting te voorkomen. Echter, na de hyperacute afstoting wacht de volgende barrière, de cellulaire afstoting, die acuut en chronisch kan verlopen en die veel ernstiger is dan bij transplantatie van een orgaan van menselijke herkomst. Deze vorm van afstoting is thans alleen nog te beheersen met immuunsuppressieve middelen in doseringen die, vanwege het risico van vele en ernstige complicaties, voor de mens niet toelaatbaar zijn.

Daarnaast is het de vraag of een dierlijk orgaan dat niet wordt afgestoten voldoende adequaat in de ontvanger kan functioneren. Er zijn aanwijzingen dat dit voor varkensorganen niet in altijd het geval is.

De commissie meent op grond van deze gegevens dat klinische toepassing van xenotransplantatie van gehele organen, zelfs in het kader van een klinisch experiment, voorlopig nog niet aan de orde is. Er is thans nog te weinig vooruitzicht op succes. Het is onzeker op welke termijn toepassing in de kliniek mogelijk zou kunnen zijn. Een eerste klinisch xenotransplantatie-experiment zou pas dan uitgevoerd mogen worden als de vooruitzichten op succes voldoende groot zijn. In ieder geval zal de afstoting niet aanzienlijk ernstiger mogen zijn dan thans het geval is bij transplantatie van menselijke donororganen.

Daarnaast meent de commissie dat klinische experimenten met xenotransplantatie, zowel van gehele organen als van cellen of weefsels, uit overwegingen van veiligheid

voor de ontvanger en voor de volksgezondheid op dit moment niet verantwoord zijn. Dat geldt ook voor andere toepassingen waarbij nauw contact is tussen een dierlijk orgaan en een mens, zoals het in afwachting van het beschikbaar komen van een menselijk orgaan over laten nemen van de functie van de lever door een buiten het lichaam gehouden varkenslever. Voordat overwogen kan worden tot klinische toepassing over te gaan, is volgens de commissie nader preklinisch wetenschappelijk onderzoek naar infectierisico's en de mogelijkheden om deze te minimaliseren noodzakelijk. Zij denkt hierbij met name aan:

- nadere inventarisatie van virussen in varkens
- onderzoek naar mogelijkheden om persisterende virussen, waaronder endogene retrovirussen, uit varkens te elimineren
- onderzoek naar de overdracht van bij varkens voorkomende virussen naar niet-humane primaten en naar de mens en naar de mate waarin zij in de nieuwe gastheer ziekteverwekkend zijn
- specificatie van een 'good husbandry practice'-regime met bijbehorende monitoring van de 'specified pathogen free'-status voor genetisch gemodificeerde varkens die als brondieren gebruikt zullen worden.

Ook als uit toekomstige onderzoeksresultaten zal blijken dat onder bepaalde voorzorgen de infectierisico's aanzienlijk kunnen worden gereduceerd, blijven er altijd onzekerheden over nog onbekende infectieuze agentia. De uiteindelijke schatting van infectierisico's zal dan ook altijd moeilijk blijven. De mogelijke voordelen van xenotransplantatie zullen moeten worden afgewogen tegen de infectierisico's voor het individu en zijn directe omgeving, en daarmee wellicht voor de gehele samenleving. Dit geldt zowel ziekteverwekkers die bij een grote bevolkingsgroep kunnen leiden tot een relatief minder ernstige infectie (zoals influenzavirussen), als pathogenen die bij een kleine groep mensen tot ernstige ziekteverschijnselen aanleiding geven.

Maatschappelijke vraagstukken

4.1 Toepassing van xenotransplantatie bij de mens

4.1.1 *Aanvaardbaarheid*

Bij het wegen van de argumenten voor en tegen het toepassen van xenotransplantatie speelt het beeld dat we van het menselijk lichaam hebben een rol. Enerzijds is een (absolute) scheiding tussen lichaam en geest onhoudbaar, terwijl anderzijds ons lichaam in belangrijke delen van de geneeskunde louter object voor technisch handelen is. Daarbij wordt het lichaam als het ware als machine en de dokter als monteur beschouwd. In veel gevallen van lichamelijke klachten is er ook duidelijk een fysiologische oorzaak aan te wijzen waartegen, al of niet met medicatie of met medische ingrepen, kan worden opgetreden. Een fysiologische oorzaak ligt zeker ten grondslag aan stoornissen in orgaanfuncties. Dan helpt praten niet, maar moet er gehandeld worden: de dokter als monteur. De vraag bij het vervangen van falende organen is, of het acceptabel is dat hun functie overgenomen wordt door niet-menselijke onderdelen. Anders gezegd: is het inbouwen van soortvreemde organen een aantasting van de menselijke waardigheid?

In de medische praktijk worden al langere tijd kunstmatige hulpstukken, zoals kunstgewrichten, toegepast en soms zelfs volledig kunstmatige organen, zoals het kunsthart. Daarnaast is het gebruik van materialen van dierlijke oorsprong ook allang gemeengoed: hartkleppen van varkens worden gebruikt als alternatief voor kunstmatige hartkleppen en varkensinsuline werd, totdat biotechnologisch

geproduceerde menselijke insuline beschikbaar kwam, gedurende enkele decennia met succes toegediend aan diabetespatiënten.

De commissie heeft kennis genomen van de uitgebreide ethische overwegingen die in de rapporten van de Nuffield Council of Bioethics en de Commissie-Kennedy zijn weergegeven en kan zich vinden in de conclusies van beide rapporten (Ken96, Nuf96). Zij is van mening dat zij de in deze rapporten vastgelegde discussies in dit advies niet behoeft te herhalen. De commissie meent dat de menselijke waardigheid met de implantatie van levende organen, weefsels of cellen van dierlijke oorsprong, evenmin als bij implantatie van levenloos materiaal, niet aangetast wordt en dat er daarom in principe geen bezwaren zijn tegen het uitvoeren van dergelijke implantaties teneinde bepaalde gebreken bij de mens te verhelpen. Zij erkent echter dat anderen hierover, bijvoorbeeld op grond van religieuze of culturele overwegingen, een tegengestelde mening kunnen hebben. Er dient in haar ogen een maatschappelijke discussie gevoerd te worden over de aanvaardbaarheid van het gebruik van dieren als bron van reserve-organen voor de mens en de daarmee samenhangende genetische modificatie van die brondieren en over de vraag of er een maatschappelijk draagvlak is voor het implanteren van dierlijke organen in een mens. Zij verwelkomt de initiatieven van de Dierenbescherming in dezen, alhoewel zij de oproep voor een algeheel tweejarig moratorium op onderzoek naar xenotransplantatie niet onderschrijft (Ham97b). Indien uit de discussie naar voren komt dat xenotransplantatie in beginsel toegestaan zou moeten worden, is het natuurlijk uiteindelijk aan de individuele patiënt om te beslissen of hij of zij, als die mogelijkheid geboden wordt, een dierlijk orgaan geïmplantéerd wil krijgen.

4.1.2 *Klinisch-experimentele fase*

In het voorgaande hoofdstuk heeft de commissie aangegeven dat klinische experimenten met xenotransplantatie thans niet gerechtvaardigd zijn. Het is niet acceptabel levend dierlijk weefsel in een mens in te brengen voordat voldaan is aan de in 3.3 genoemde voorwaarden. Het zou wel degelijk een aantasting van de menselijke waardigheid zijn om iemand te behandelen met een techniek die daarvoor nog absoluut niet geschikt is.

4.1.3 *Behandelingsfase*

Wanneer de tijd is aangebroken dat xenotransplantatie als reguliere medische techniek toegepast kan worden, dienen zich nieuwe vraagstukken aan. De commissie signaleert een aantal problemen, maar acht het niet haar taak een uitspraak te doen over mogelijke oplossingen.

Allereerst rijst de vraag, of een groter aanbod van organen zal leiden tot versoepeling van de criteria om in aanmerking te komen voor een transplantatie en, zo ja, of dan de kans op succes afneemt.

Verder zijn er vragen met betrekking tot de beschikbare middelen. Wanneer er voldoende aanbod van organen is, kunnen dan ook alle patiënten behandeld worden: is er voldoende OK-ruimte, zijn er voldoende specialisten en, vooral, zijn er voldoende financiële middelen? Vanuit de industrie is er sterke aandrang om biotechnologische vindingen, bijvoorbeeld transgene dieren of organen, te patenteren. Maar ook zonder patentering zullen transgene organen een marktwaarde krijgen. Dit kan niet alleen gevolgen hebben voor de vrije beschikbaarheid van zulke organen, maar vooral ook voor de kosten van de gezondheidszorg.

Als organen van brondieren een marktwaarde krijgen, bestaat de kans dat dit ook voor humane donororganen gaat gelden. Op grond van de Wet op de orgaandonatie zal dit echter niet toegestaan zijn (Stb96c).

De gedachte dat xenotransplantatie in de toekomst mogelijk zou kunnen worden, kan in de samenleving het idee doen ontstaan dat (post-mortale) orgaandonatie nu al niet meer nodig is. Deze opvatting staat haaks op die van de commissie: het verdient verre de voorkeur dat het tekort aan vervangende organen teruggebracht wordt door een vergroting van het aanbod aan menselijke donororganen. De commissie gaat hier in 4.3 nader op in. De voorgenomen voorlichting van zowel het publiek als van medische beroepsgroepen in het kader van de wijzigingen in de Wet op de orgaandonatie is derhalve zeer gewenst (Bor97).

4.2 Het gebruik van dieren

4.2.1 Gezondheid en welzijn

In 1981 heeft de overheid in de nota Rijksoverheid en Dierenbescherming erkend dat dieren beschermwaardig zijn en dat het daarom haar taak is dieren te beschermen. Volgens deze nota moet het dierenbeschermingsbeleid worden ontwikkeld 'vanuit de erkenning van de intrinsieke waarde van het individuele dier. Het beleid zal er op gericht moeten zijn het dier zoveel mogelijk te beschermen tegen menselijke handelingen die zijn fysieke en ethologische welzijn aantasten. In de praktijk betekent dit dat mensen zich bij voortduring rekenschap zullen moeten geven van de toelaatbaarheid van hun handelingen met betrekking tot dieren'.

Door de intrinsieke waarde van het dier te erkennen, geeft de overheid aan dat zij het dier niet beschouwt als een object met slechts een gebruikswaarde. De consequentie hiervan, die ook in wetgeving is vastgelegd, is, dat instrumenteel gebruik

van dieren alleen dan geoorloofd is als er voldoende goede redenen voor zijn. Dat geldt dus ook voor het gebruik van dieren ten behoeve van (onderzoek naar de mogelijkheden van) xenotransplantatie.

Er zijn wettelijke regels voor het gebruik van proefdieren en voor hun eventuele genetische modificatie. De commissie gaat daar in hoofdstuk 5 dieper op in. Op deze plaats zij vermeld dat er bij wet ingestelde Dierexperimentencommissies zijn, die een oordeel moeten geven over de aanvaardbaarheid van voorgenomen dierproeven, en een Commissie biotechnologie bij dieren, die een ethisch oordeel moet geven over voorgenomen experimenten met genetische modificatie van dieren.

Er zal, zowel bij het uitvoeren van dierexperimenten in het kader van xenotransplantatie-onderzoek als bij het fokken van dieren als brondieren, altijd een zekere mate van ongerief of lijden voor de dieren bestaan. Dit lijden moet echter geminimaliseerd worden en in relatie tot het doel aanvaardbaar zijn. Hetzelfde geldt voor inbreuken op de integriteit, die onlosmakelijk met transgenese-experimenten samenhangen. De commissie acht het fokken van varkens die voorzien zijn van enkele menselijke genen die op zich niets aan de fysiologie of het functioneren en daarmee aan het welzijn van het dier veranderen in dat verband acceptabel. Zij realiseert zich echter dat het niet goed mogelijk is om op voorhand te bepalen in hoeverre een concrete transgenese-experiment het welzijn van de betrokken proefdieren beïnvloedt. Zij meent dat het ook niet haar taak is, maar die van de Commissie biotechnologie bij dieren en van Dierexperimentencommissies, om dergelijke concrete welzijnsvraagstukken nader te beschouwen.

4.2.2 *Welke diersoort?*

Als het gebruik van dieren als bron van vervangende organen voor de mens, en als consequentie daarvan het gebruik van dieren in onderzoek naar xenotransplantatie, in principe gerechtvaardigd is, rijst de vraag of dit in gelijke mate geldt voor alle diersoorten.

De commissie heeft in hoofdstuk 3 al aangegeven dat, vanwege de grote kans op overdracht van vooral virale infecties, het gebruik van primaten als brondieren niet acceptabel is. Mochten deze veiligheidsproblemen in de toekomst overwonnen kunnen worden, dan is een ethische discussie over het gebruik van primaten aan de orde. De commissie beperkt zich tot het enkele overwegingen waaraan argumenten voor deze discussie ontleend kunnen worden:

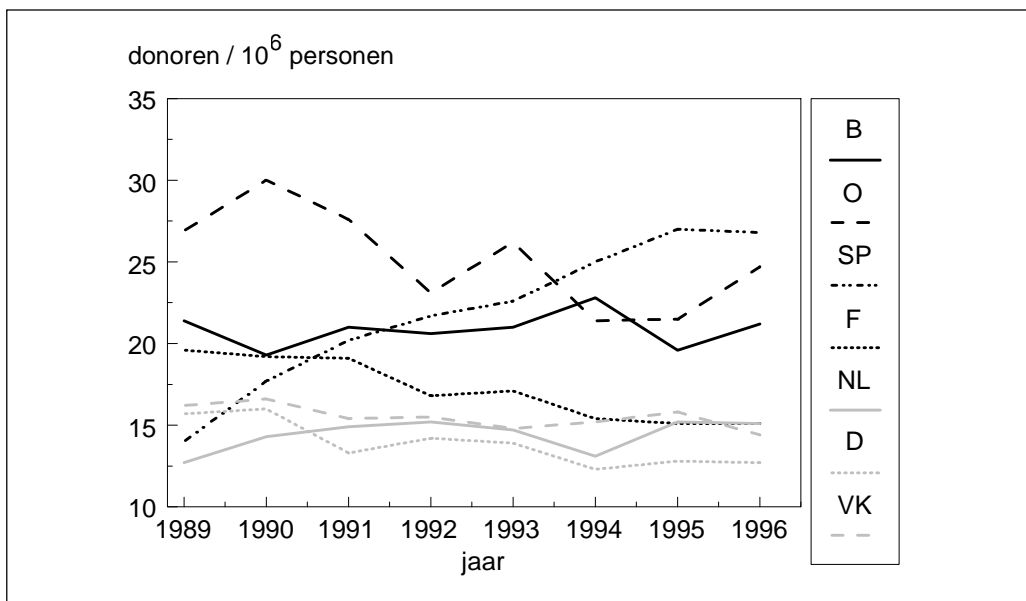
- Gevoelsmatig is het instrumenteel gebruik van diersoorten die evolutionair dicht bij de mens staan problematischer dan het gebruik van soorten die minder met de mens verwant zijn. Dat gevoel zou samen kunnen hangen met het feit dat mensen

meer van zichzelf herkennen in evolutionair verwante diersoorten. Het doden van dieren is ook problematischer naarmate zij een grotere mate van individualisatie en bewustzijn lijken te hebben, dat zich uit in de complexiteit van het gedrag en in sociale interacties.

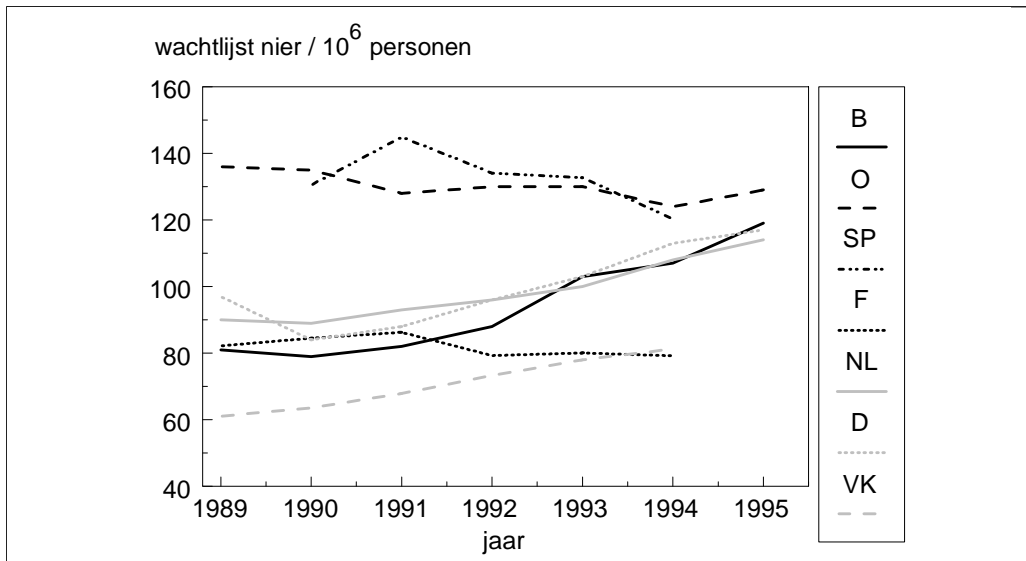
- Huisvesting en fok van primaten, vooral in een (zo steriel mogelijke) omgeving die de specifiek pathogeenrijke status van de dieren dient te waarborgen, lijken een grotere aantasting van het welzijn met zich mee te brengen dan bij dieren die meer traditioneel als landbouwhuisdieren gehouden worden.
- Het gebruik en doden van dieren is niet acceptabel wanneer zij tot een zeldzame of met uitsterven bedreigde soort behoren. (Een argument dat evenwel niet voor alle niet-humane primaten geldt.)

4.2.3 Fokken van brondieren

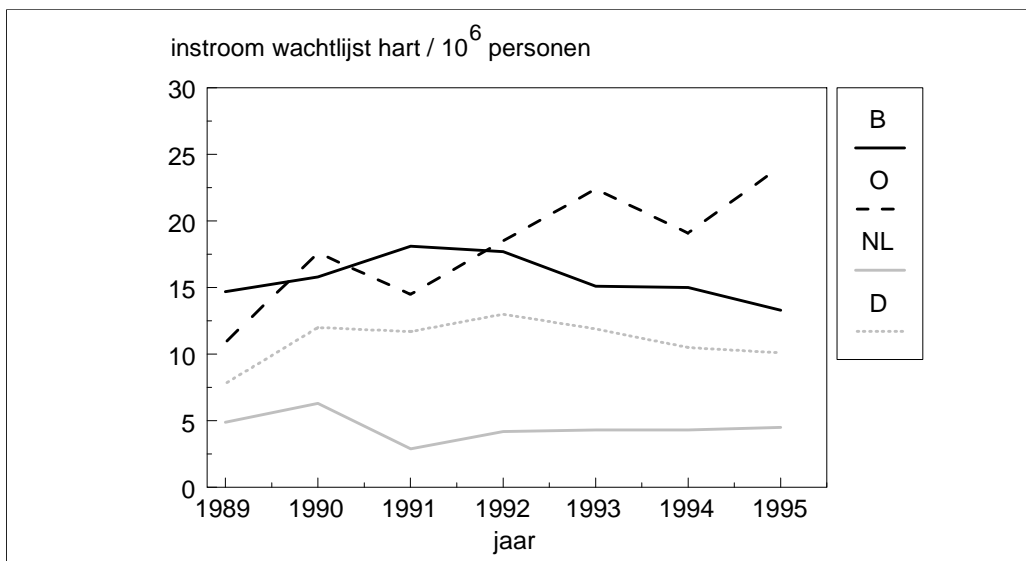
Bij het fokken en houden van brondieren voor xenotransplantatie kunnen welzijnsproblemen ontstaan, omdat dit plaats zal moeten vinden onder omstandigheden die voorkomen dat de dieren bepaalde ziekten dragen. De natuurlijke gedragsbehoeften van dieren zouden daarbij onvoldoende tot hun recht kunnen komen.



Figuur 2 Het aantal post-mortale donoren per miljoen inwoners voor verschillende Europese landen gedurende de periode 1989-1996. De getallen voor landen met een bezwaarsysteem, België, Oostenrijk, Spanje en Frankrijk, zijn met zwarte curves aangegeven. De grijze curves gelden landen met een toestemmingssysteem: Nederland, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. (Bron: Cou96, Cou97, Per97)



Figuur 3 De ontwikkeling van de wachtlijst voor een niertransplantatie in verschillende Europese landen gedurende de periode 1989-1995. Aangegeven is het aantal wachtenden per miljoen inwoners. De getallen voor landen met een bezwaarsysteem, België, Oostenrijk, Spanje en Frankrijk, zijn met zwarte curves aangegeven. De grijze curves gelden landen met een toestemmingssysteem: Nederland, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. (Bron: Coh95, Per97)



Figuur 4 De ontwikkeling van instroom op de wachtlijst voor een harttransplantatie in verschillende Europese landen gedurende de periode 1989-1995. Aangegeven is het aantal nieuw en opnieuw aangemelde patiënten per miljoen inwoners. De getallen voor landen met een bezwaarsysteem, België en Oostenrijk, zijn met zwarte curves aangegeven. De grijze curves gelden landen met een toestemmingssysteem: Nederland en Duitsland. De instroom in Nederland is relatief laag vanwege de strenge toelatingscriteria. (Bron: Coh95, Per97)

De commissie meent dat het, aangenomen dat het varken het brondier van keuze zal zijn, acceptabel is de dieren te houden onder omstandigheden die gericht zijn op het fokken van specifiek pathogeenvrije individuen. Weliswaar komt deze fokpraktijk niet tegemoet aan de natuurlijke behoeften van varkens, maar het lijkt toch mogelijk om met extra inspanningen en investeringen de dieren te houden onder omstandigheden waarin het welzijn van de dieren voldoende gegarandeerd wordt. Men kan stellen dat er, zolang het op vergelijkbare wijze fokken van varkens in de intensieve veehouderij gemeengoed is, geen sterke argumenten zijn om te eisen dat dieren die voor andere doeleinden gefokt worden dan de voedselvoorziening op een meer natuurlijke en ‘diervriendelijker’ wijze gehouden worden. De commissie vindt echter dat, conform de nota Rijksoverheid en Dierenbescherming, onafhankelijk van het doel, dierhouderij alleen gerechtvaardigd kan worden als er voldoende rekening wordt gehouden met de natuurlijke behoeften van de dieren.

4.3 Oplossingen voor het tekort aan organen

4.3.1 *Menselijke donororganen*

Zoals in 4.1 al aangegeven, geeft de commissie er de voorkeur aan dat het tekort aan vervangende organen teruggebracht wordt door een vergroting van het aanbod aan menselijke donororganen. Zij realiseert zich echter dat de mogelijkheden hiertoe beperkt zijn. Dit is onder meer een gevolg van de leeftijdsopbouw van de bevolking – de toenemende vergrijzing – waardoor de vraag groter en het aanbod kleiner wordt. Daarnaast leidt ook de daling van het aantal verkeersdoden tot vermindering van het aanbod. Wettelijke maatregelen, zoals het onder meer in België en Oostenrijk toegepaste bezwaarsysteem waarbij iedereen geacht wordt donor te zijn tenzij hij heeft aangegeven dat niet te willen, kunnen tot een toename van het aanbod van donororganen leiden. In figuur 2 is voor enkele Europese landen het aantal post-mortale donoren per jaar per miljoen inwoners aangegeven voor de periode 1989-1996. Er is een onderscheid gemaakt tussen landen met een bezwaarsysteem en landen met een toestemmingssysteem. Gemiddeld zijn er in de landen met een bezwaarsysteem meer donoren dan in landen met een toestemmingssysteem. Er zijn echter naast de wettelijke regelingen nog vele andere factoren van invloed op het aantal donoren, zoals het aantal transplantatiecoördinatoren (Spanje heeft bijvoorbeeld relatief veel transplantatiecoördinatoren en dit heeft een positieve invloed op het aantal donororganen dat beschikbaar komt).

Alhoewel een vergroting van het aanbod aan donororganen een belangrijke bijdrage kan leveren aan het verminderen van de lengte van de wachtlijsten is een groot aanbod nog geen garantie voor een korte wachtlijst. De figuren 3 en 4 tonen dat,

in samenhang met figuur 2, voor de wachtlijsten voor een nier- respectievelijk harttransplantatie. Bij de interpretatie van deze gegevens dient bedacht te worden dat België, Duitsland, Nederland en Oostenrijk (en ook Luxemburg) samenwerken in Eurotransplant. Deze samenwerking houdt onder meer in dat een orgaan dat in het ene land beschikbaar komt in een ander land getransplanteerd kan worden en daar dus van invloed is op de lengte van de wachtlijst (het percentage organen waarop dit van toepassing is verschilt per jaar en per orgaan en varieert tussen de ongeveer 10% en 40%). Ook zijn er verschillen in toelatingscriteria; dit komt met name tot uitdrukking in figuur 4, in de instroom op de wachtlijst voor een harttransplantatie. Mede als gevolg van deze factoren is in de Eurotransplant-landen het wettelijke systeem van minder grote invloed op de lengte van de wachtlijsten dan op het aanbod aan donororganen. De commissie verwacht daarom dat de komende Wet op de orgaandonatie weliswaar kan leiden tot een groter aanbod van donororganen in Nederland, maar geen toereikende oplossing zal zijn voor het huidige tekort. Ten slotte zal de toenemende vergrijzing van de bevolking ook nog leiden tot een grotere vraag naar organen.

4.3.2 *Alternatieven*

Gegeven het bovenstaande zullen naast de inspanningen om het aantal menselijke donororganen te vergroten andere maatregelen nodig zijn om het tekort aan vervangende organen terug te dringen. Eén van de mogelijkheden is xenotransplantatie. In het rapport van de Commissie-Kennedy zijn daarnaast een aantal andere alternatieven beschreven die mogelijk op termijn een bijdrage kunnen leveren, namelijk genterapie en het gebruik van kunstorganen (Ken96). Van geen van beide is op korte termijn, dat wil zeggen binnen enkele jaren, soelaas te verwachten. De commissie gaat niet in op de mogelijkheden en beperkingen van deze alternatieven, maar verwijst voor een uitgebreide behandeling ervan naar het bovengenoemde rapport en naar het recente advies van de Gezondheidsraad over genterapie (GR97).

Volgens de commissie is ook gezondheidswinst te boeken met maatregelen in de preventieve sfeer, in samenhang met adequate voorlichting hierover. Verandering van levensstijl, zoals niet roken, minder vet eten en meer bewegen, zou in ieder geval de incidentie van hartfalen kunnen verminderen; beperking van alcoholgebruik kan een positieve invloed hebben op het voorkomen van leverfalen. Hoewel de commissie verwacht dat dergelijke maatregelen zeker een positieve bijdrage kunnen leveren aan terugdringing van de incidentie van orgaanfunctieverlies, meent zij dat dit toch nog onvoldoende zal zijn om met het huidige aanbod aan organen aan de vraag te voldoen.

Wet- en regelgeving

In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de vraag of de bestaande en de voorgenomen wet- en regelgeving op afdoende wijze voorzien in de gewenste regulering van de ontwikkeling en mogelijke toepassing van xenotransplantatie.

De wens tot regulering vloeit voort uit de verantwoordelijkheid van de overheid voor de volksgezondheid. Bij xenotransplantatie vragen in het bijzonder de kwaliteitscontrole van het product en de veiligheid van de handelingen om een centrale regeling. Het gaat daarbij in de eerste plaats om bescherming van de persoonlijke integriteit en levenssfeer van mensen die als proefpersoon en als patiënt bij xenotransplantatie worden betrokken, maar evenzeer om respectvolle omgang met dieren, die voor xenotransplantatie onmisbaar zijn. Daarnaast draagt de overheid ook de verantwoordelijkheid voor de algemene organisatie van de gezondheidszorg. De ontwikkeling en toepassing van xenotransplantatie hebben gevolgen voor de sturing, planning en financiering van en het toezicht op de gezondheidszorg.

Bestaande en voorgenomen wet- en regelgeving die betrekking hebben op xenotransplantatie omvatten vijf verschillende regimes:

- regelgeving met betrekking tot het gebruik van dieren
 - regelgeving aangaande genetische gemodificeerde organismen
 - productregelgeving
 - regelgeving die betrekking heeft op de zorgsector
 - octrooiregelgeving.
-

De commissie geeft een globaal overzicht van deze wet- en regelgeving en gaat met name in op mogelijke knelpunten die bij de toepassing ervan op xenotransplantatie te verwachten zijn.

5.1 Het gebruik van dieren

Hier zijn twee wetten van belang:

- de Wet op de dierproeven
- de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren.

5.1.1 Dierproeven

Bij het verrichten van experimenteel onderzoek met dieren moet voldaan worden aan de bepalingen van de Wet op de dierproeven (Stb92). Krachtens deze wet kan aan instituten een algemene vergunning voor het uitvoeren van dierproeven worden verleend. Vervolgens dient over concrete voorgenomen dierproeven een erkende Dierexperimentencommissie (DEC) een positief advies uit te brengen aan de vergunninghouder. Zonder een dergelijk advies is het uitvoeren van een dierproef niet toegestaan. Een DEC toetst het voorgenomen experiment aan wetenschappelijke, proefdierkundige en ethische criteria. Onder ethische toetsing wordt verstaan de zorgvuldige afweging van de betekenis van het ongerief voor de dieren in relatie tot het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van het onderzoek. Als een DEC negatief adviseert, kan de vergunninghouder de voorgenomen dierproef voorleggen aan de Centrale commissie dierproeven. Oordeelt deze commissie positief, dan kan het experiment doorgang vinden.

5.1.2 Biotechnologische handelingen

Bij experimenten waarbij biotechnologische handelingen, zoals genetische modificatie, met dieren worden uitgevoerd gelden naast de Wet op de dierproeven nog in het bijzonder artikelen 66 t/m 72 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (Stb96a). (Uiteraard zijn ook de algemene regels over het waarborgen van de gezondheid en het welzijn van de dieren die deze wet stelt van kracht.) Uitgangspunt is dat biotechnologische handelingen bij dieren niet zijn toegestaan, tenzij de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij vergunning hiervoor verleent. Alvorens over het verlenen van een vergunning te beslissen laat de Minister zich adviseren door de Commissie biotechnologie bij dieren. Deze commissie toetst de beoogde handelingen aan twee criteria:

- zij mogen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van de dieren
- er mogen geen belangrijke ethische bezwaren tegen de handelingen zijn.

Bij xenotransplantatieonderzoek zal de Commissie biotechnologie bij dieren een oordeel moeten geven over de genetische modificatie, de transgenese.

De bedoelde artikelen uit de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren zijn per 1 april 1997 van kracht verklaard, met uitzondering van artikel 66, lid 1, sub c en d (Stb97a). Onderdeel d van artikel 66 heeft onder meer betrekking op het importeren van transgene dieren en is niet van kracht verklaard om handelsbelemmeringen binnen de Europese markt te voorkomen. De Commissie biotechnologie bij dieren behoeft op grond van de huidige wetgeving niet geraadpleegd te worden voor experimenten die in Nederland worden uitgevoerd met in het buitenland gefokte transgene dieren. Omdat dergelijke experimenten echter wel een door de maatschappij als moreel problematisch ervaren toepassing van transgenese vormen, pleit de commissie ervoor om aan artikel 66 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren een onderdeel toe te voegen waarin geregeld wordt dat het gebruik voor xenotransplantatie van organen, weefsels en cellen van buiten Nederland gefokte transgene dieren ook onder de vergunningplicht valt. Zolang dit nog niet is gerealiseerd, vraagt de commissie onderzoekers hun maatschappelijke verantwoordelijkheid te nemen en dergelijke experimenten op vrijwillige basis voor te leggen aan de Commissie biotechnologie bij dieren.

5.2 Genetisch gemodificeerde organismen

Behalve de hiervoor genoemde onderdelen van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren is op de biotechnologische handelingen bij dieren in het xenotransplantatieonderzoek en op de hierdoor ontstane transgene dieren de wetgeving met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) van toepassing. Deze wetgeving heeft als doel de gezondheid van mens en milieu te beschermen tegen mogelijke negatieve gevolgen van het produceren en gebruik maken van ggo's.

In de Nederlandse ggo-regelgeving zijn twee Europese richtlijnen opgenomen.

Richtlijn 90/219/EEG (EU90a) inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde organismen heeft met name betrekking op de onderzoeksfase en stelt eisen aan de inrichting en de werkwijze van de laboratoria waarin gewerkt wordt met ggo's. Deze richtlijn is geïmplementeerd in twee nationale regelingen:

- de Wet milieubeheer (Stb94a) met het bijbehorende Inrichtingen- en vergunningbesluit milieubeheer genetisch gemodificeerde organismen (Stb93a)

- paragraaf 2 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen (Stb93b), kortweg aangeduid als het Besluit GGO, met de bijbehorende ministeriële regeling, de Regeling ingeperkt gebruik ggo (Stc93).

De tweede Europese richtlijn (90/220/EEG) (EU90b) geeft regels voor de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. Het betreft hier alle activiteiten met ggo's die buiten de inrichtingen zoals bedoeld in EG-richtlijn 90/219 plaatsvinden, ook wel 'het in het milieu brengen van ggo's' genoemd. De richtlijn maakt een onderscheid tussen het op de markt brengen van producten die ggo's bevatten en alle andere activiteiten met ggo's (waaronder de behandeling van patiënten). Deze richtlijn is geïmplementeerd in paragraaf 3 van het hierboven genoemde Besluit GGO.

Het genetisch modifieren van organismen en de werkzaamheden die met de ggo's ten behoeve van xenotransplantatie verricht worden, vallen op grond van het Besluit GGO onder de vergunningplicht van de Wet milieubeheer. Als adviseur bij de vergunningverlening kan de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) optreden.

Zowel het genetisch gemodificeerde dier dat als bron van xenotransplantaten dienst doet, als het genetisch gemodificeerde xenotransplantaat en de ontvanger van een dergelijk transplantaat vallen onder de ggo-wetgeving. Wanneer xenotransplantatie het stadium van klinische experimenten bereikt, zal op grond van deze wetgeving een patiënt die een genetisch gemodificeerd xenotransplantaat ontvangt beschouwd worden als drager van een genetisch gemodificeerd organisme. De patiënt valt daarmee onder de werkingssfeer van de Wet milieugevaarlijke stoffen met aanverwante regelgeving. De commissie acht dit niet gewenst, omdat dit wettelijk regime in het geheel niet is toegesneden op medische toepassingen, maar gericht is op bescherming van de algemene bevolking en niet op de gezondheid van de individuele patiënt. De commissie pleit er daarom voor om, wanneer klinische experimenten en wellicht te zijner tijd reguliere medische toepassing van xenotransplantatie aan de orde zijn, dragers van genetisch gemodificeerde xenotransplantaten expliciet buiten de werking van de Wet milieugevaarlijke stoffen te laten vallen. Voor het toezicht op klinische experimenten biedt de (toekomstige) Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen een goed kader (zie 5.3.2).

De commissie beveelt verder ten sterkste aan om op Europees niveau concrete, op xenotransplantatie toegesneden afspraken te maken over de toepassing van de ggo-regelgeving.

5.3 Kwaliteit en veiligheid van producten en behandelingen

In 3.2 zijn de risico's van overdracht van pathogene organismen van een xenotransplantaat naar de mens besproken. De commissie acht het noodzakelijk dat de overheid maatregelen neemt die de individuele patiënt en de volksgezondheid beschermen tegen deze risico's. In eerste instantie betekent dit dat er, zoals al aangegeven in 3.3, dierexperimenteel onderzoek verricht dient te worden naar de infectierisico's. Een uitkomst hiervan zou kunnen zijn dat het noodzakelijk is dat xenotransplantaten vrij zijn van bepaalde pathogenen. De overheid zou dan, alvorens tot klinische experimenten wordt overgegaan, kwaliteitseisen kunnen stellen aan het xenotransplantaat. Teneinde xenotransplantaten te verkrijgen die vrij zijn van bepaalde pathogenen zal het fokken van brondieren plaats moeten vinden onder specifiek pathogeenvrije condities binnen een 'good husbandry practice'-regime, zoals in 3.2 is aangegeven, en met inachtneming van de principes van GLP (Good Laboratory Practice) en GMP (Good Manufacturing Practice). Ieder transplantaat dient op pathogenen gecontroleerd te worden voordat het wordt ingebracht.

Om mogelijke infectierisico's van onbekende pathogenen te beperken, zou de overheid ook specifieke kwaliteitseisen moeten stellen met betrekking tot de transplantatiehandeling. Tijdens en na de transplantatie zal een voortdurende controle plaats moeten vinden van zowel de ontvanger van het xenotransplantaat als van degenen in zijn directe omgeving, teneinde het optreden van nieuwe ziektes in een zo vroeg mogelijk stadium waar te nemen en te kunnen behandelen. Een centrale registratie zal van dit controlesysteem deel uit moeten maken. De transplantatie en controles zullen volgens principes van GCP (Good Clinical Practice) moeten worden uitgevoerd.

5.3.1 Productregelgeving

Xenotransplantaten zullen commercieel beschikbaar worden gesteld. De kwaliteitseisen waaraan xenotransplantaten moeten voldoen dienen derhalve in productregelgeving te worden vastgesteld.

De commissie verwacht dat in de nabije toekomst in Nederland geen brondieren voor xenotransplantaten zullen worden gefokt, maar dat, wanneer klinische toepassing aan de orde is, xenotransplantaten of brondieren vanuit het buitenland worden ingevoerd. De commissie vindt het daarom zeer gewenst dat een uniforme productregeling op ten minste Europees niveau tot stand wordt gebracht. Vermeden moet worden dat elk land zijn eigen kwaliteitseisen opstelt en zijn eigen controlesysteem hanteert.

De commissie is van mening dat de bestaande Nederlandse regelgeving voor medische producten niet toereikend is voor xenotransplantaten. Met name omdat deze niet voorziet in het gewenste kwaliteitscontrolesysteem.

De geneesmiddelenwetgeving gaat van de bestaande productregelgeving het verst met betrekking tot eisen voor kwaliteitscontrole. Deze wetgeving kent uitgebreide procedures van kwaliteitscontrole en postmarketing surveillance, waarin principes van GMP, GLP en GCP zijn verwerkt. Er bestaat een aparte regeling voor geneesmiddelen die met behulp van hoogwaardige technologie, waartoe ook genetische modificatie wordt gerekend, tot stand zijn gekomen. Deze geneesmiddelen moeten, voordat ze op de markt worden gebracht, eerst een toelatingsprocedure doorlopen in het kader van de ggo-wetgeving en een centrale Europese vergunningenprocedure volgen (EU93).

De geneesmiddelenwetgeving is echter niet opgesteld met het oog op producten die (deels) bestaan uit levend materiaal en op de aan deze producten te stellen kwaliteitseisen. Dit betekent dat veel bepalingen uit de wetgeving op dergelijke producten niet van toepassing zijn en dat hiaten in de wetgeving ontstaan die door nieuwe regelgeving moeten worden opgevuld. Aanpassing van de geneesmiddelenwetgeving resulteert in een onoverzichtelijke vorm van regelgeving die uit wetstechnisch oogpunt niet de voorkeur geniet.

De commissie pleit daarom voor aparte wetgeving voor (deels) uit levend materiaal bestaande medische producten. Zij sluit hiermee aan bij de aanbevelingen uit het recente advies van de Gezondheidsraad over genterapie (GR97). In dat advies is voor alle biologische producten die bestemd zijn voor geneeskundig gebruik de term 'biologica' geïntroduceerd. Ook xenotransplantaten vallen onder dit begrip. In nieuwe wetgeving kunnen voor biologica in het algemeen en ook voor bepaalde soorten producten kwaliteitsstandaarden worden opgenomen. Binnen dit kader kan afstemming plaats vinden van alle elementen die op dit moment niet of in verschillende regelingen zijn ondergebracht, zoals veiligheidsaspecten met betrekking tot het genetisch modificeren, het werken met en in het milieu brengen van genetisch gemodificeerde organismen, specifieke eisen voor het werken onder SPF-omstandigheden, een follow-up systeem en een registratieprocedure. Kwaliteitsstandaarden zouden, zoals aangegeven, op Europees niveau moeten worden afgesproken.

Eén wettelijke regeling voor biologica bevordert het overzicht en de transparantie van wetgeving. Ook kan de overheid zo vroegtijdig inspelen op nieuwe ontwikkelingen in de medische biotechnologie.

De commissie realiseert zich dat dergelijke nieuwe wetgeving niet op korte termijn tot stand kan worden gebracht. Anderzijds acht zij het wel gewenst dat er op korte termijn regelingen komen met betrekking tot xenotransplantatie op mensen. Klinische experimenten zouden niet uitgevoerd mogen worden voordat, naast al eerder genoemde voorwaarden, duidelijk vastgelegd is welke productregelgeving op xenotransplantaten

van toepassing is. De commissie stelt daarom voor als interimmaatregel te bepalen dat xenotransplantaten onder de geneesmiddelenwetgeving vallen. Deze afspraak zou, in afwachting van bovengenoemde Europese kwaliteitsstandaarden, ook op Europees niveau gemaakt moeten worden.

5.3.2 *Medisch handelen*

De wetgeving met betrekking tot medisch handelen is gericht op:

- de bescherming van de patiënt
- de kwaliteit van beroepsuitoefening en zorgverlening
- de organisatie, planning en financiering van de gezondheidszorg.

Bescherming van de patiënt

De (toekomstige) Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) zal op klinische experimenten met xenotransplantatie van toepassing zijn en lijkt voor het toezicht daarop een goed kader te bieden (EK97).

Alvorens tot klinische experimenten kan worden overgegaan dient voldaan te zijn aan in de WMO gestelde voorwaarden. Krachtens deze wet toetst een onafhankelijke commissie onderzoeksprotocollen voordat deze worden uitgevoerd. Aan de hand van algemeen geaccepteerde normen en zorgvuldigheidscriteria, die slechts gedeeltelijk expliciet in het wetsvoorstel zijn geformuleerd, worden de redelijkheid en de ethische en wetenschappelijke aanvaardbaarheid van het experiment getoetst door een voor dit doel ingestelde lokale medisch ethische commissie of door een landelijke Centrale Commissie (CeCo). De WMO biedt de mogelijkheid dat de CeCo bepaalde onderzoeken zelf beoordeelt. De commissie pleit ervoor dat, op basis van artikel 2, lid 2, sub 4 van de WMO, de Centrale Commissie de exclusieve bevoegdheid krijgt protocollen voor xenotransplantatie-experimenten met mensen rechtstreeks te toetsen. Als centraal orgaan kan de CeCo zo toezicht houden op de ontwikkelingen rond xenotransplantatie.

Wanneer xenotransplantatie als reguliere medische behandeling kan worden aangeboden, zal de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van toepassing zijn (Stb94b). De commissie verwacht hierbij geen problemen.

Bij toepassing van xenotransplantatie, zowel in het kader van een experimentele als van een reguliere behandeling, is het recht op informatie van belang. Dit houdt in dat de patiënt duidelijk en op een voor hem begrijpelijke wijze wordt geïnformeerd over onder meer de aard van de behandeling, de gevolgen en de risico's. Het is van belang er rekening mee te houden dat patiënten xenotransplantatie als een 'laatste strohalm'

kunnen beschouwen. Dit kan zelfs consequenties hebben voor de ethische aanvaardbaarheid van xenotransplantatie in de experimentele fase. De bescherming van proefpersonen vraagt immers, dat kandidaat-proefpersonen volkomen vrij en weloverwogen moeten kunnen beslissen.

Een belangrijk onderdeel van de voorlichting dient informatie over de kans op overdracht van ziekteverwekkers te zijn. In 3.2 is aangegeven dat niet uitgesloten kan worden dat een dergelijke besmetting zich niet alleen tot de patiënt beperkt, maar ook overgedragen wordt aan degenen die contact met hem hebben. In verband hiermee dient na de ingreep niet alleen een voortdurende controle van de patiënt plaats te vinden, maar ook van degenen in zijn naaste omgeving. De medewerking van deze personen aan een dergelijke controle zal ook, vanzelfsprekend, op een vrijwillige en weloverwogen beslissing moeten berusten. Registratie van de bij de controles verkregen gegevens is een noodzakelijke voorwaarde; hierbij kan een conflict ontstaan tussen het belang van de volksgezondheid en de privacy. Het moet bij dit alles echter duidelijk zijn dat de consequentie van het weigeren van medewerking is, dat direct contact met de patiënt niet meer mogelijk is. Verder zal het, zeker in de klinisch-experimentele fase, noodzakelijk zijn het aantal contacten van de patiënt te beperken, om ook het aantal te controleren personen acceptabel te houden. Dit zal dus als consequentie hebben dat de bewegingsvrijheid van de patiënt beperkt zal zijn. Er zou niet toe overgegaan moeten worden xenotransplantatie als een reguliere behandeling aan te bieden voordat deze problemen beheersbaar geacht worden.

Kwaliteit van beroepsuitoefening en zorgverlening

De Kwaliteitswet zorginstellingen (Stb96b) en de Wet beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG; Stb93c) bieden naar de mening van de commissie voor zowel de experimentele als de reguliere klinische toepassing van xenotransplantatie voldoende waarborgen voor de kwaliteit van de beroepsuitoefening en de zorgverlening.

Organisatie, planning en financiering van de gezondheidszorg

Krachtens de Wet ziekenhuisvoorzieningen (met name artikel 18) kunnen eisen worden gesteld aan voorzieningen en kan aan ontwikkelingsgeneeskunde sturing worden gegeven (Stb71). Deze wet biedt weinig mogelijkheden om de klinische toepassing van xenotransplantatie te reguleren. Een beter instrumentarium staat de overheid ter beschikking nu de Wet bijzondere medische verrichtingen (WBMV) in werking is getreden (Stb97b). In het kader van die wet is het mogelijk xenotransplantatie te verbieden, respectievelijk vergunningplichtig te maken. Verder

biedt de WBMV de overheid de mogelijkheid een moratorium in te stellen: een periode waarin klinische experimenten met of toepassingen van een bepaalde verrichting worden opgeschort om een zorgvuldig maatschappelijk debat en een politieke afweging mogelijk te maken.

5.4 Octrooirecht

Het octrooirecht is een instrument om nieuwe uitvindingen op het terrein van de biotechnologie te beschermen. Dierenrassen en werkwijzen van wezenlijk biologische aard voor de voortbrenging van dierenrassen zijn niet vatbaar voor octrooiering, met uitzondering van microbiologische werkwijzen en daarmee verkregen producten (EU64, EU75, Stb95). Octrooieerbaar zijn niet categorieën van dieren maar wel een dier als zodanig, volgens een uitspraak van de Technische Kamer van Beroep van het Europees Octrooibureau over de 'Harvard Oncomuis'. Het laatste woord over de octrooieerbaarheid van dieren is echter nog niet gesproken, nu deze zaak nog in behandeling is bij de oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau. Een beslissing is op korte termijn niet te verwachten.

Juist omdat er een groeiende behoefte is aan octrooibeschermtng voor biologische vindingen heeft de Europese Commissie terzake een richtlijn voorgesteld. Een eerste ontwerp is in maart 1995 door het Europese Parlement verworpen, omdat de in de richtlijn voorgestelde octrooieerbaarheid van genetisch veranderd biologisch materiaal ethisch onaanvaardbaar werd geacht (EU95). Een nieuw voorstel voor een richtlijn heeft inmiddels wel de goedkeuring van het Europese Parlement verkregen (Com95). Een belangrijk onderdeel is dat biologisch materiaal, met inbegrip van dieren en delen van dieren die door een werkwijze van niet-wezenlijk biologische aard zijn verkregen, met uitzondering van planten- en dierenrassen, als zodanig octrooieerbaar is. Werkwijzen van wezenlijk biologische aard voor de voortbrenging van dieren zijn niet octrooieerbaar. Gebruikswijzen van dierenrassen en de voor voortbrenging ervan noodzakelijke werkwijzen zijn wel octrooieerbaar. De Raad van Ministers van de Europese Unie zal nu een standpunt moeten bepalen waarna nog een behandeling in tweede lezing bij het Europese Parlement zal plaatsvinden. De verwachting is dat de richtlijn vòòr 1 januari 1999 zijn beslag zal krijgen. De richtlijn dient te leiden tot een eenvormige interpretatie van de bestaande uitzonderingen op de octrooieerbaarheid en een ondubbelzinnige uitleg van de inhoud van verleende octrooirechten op het gebied van de biotechnologie.

Conclusie

In de voorgaande hoofdstukken heeft de commissie de wetenschappelijke stand van zaken met betrekking tot xenotransplantatie geschetst. Zij meent dat xenotransplantatie wellicht tot een klinisch goed toepasbare techniek kan worden ontwikkeld, maar dat dit niet op korte termijn het geval zal zijn. Daarvoor zijn de problemen met betrekking tot afstoting en veiligheid nog te groot.

In het huidige stadium van de ontwikkelingen is een belangrijke vraag: is klinische toepassing van xenotransplantatie ethisch acceptabel, zowel vanuit het perspectief van de mens als vanuit dat van het dier.

Wanneer xenotransplantatie klinisch toepasbaar is, zal de techniek een bijdrage kunnen leveren aan het verlichten van het lijden van bepaalde groepen patiënten en in veel gevallen levensverlengend kunnen zijn. De commissie vindt xenotransplantatie vanuit het perspectief van de mens daarom acceptabel. Zij vindt ook dat de belangen van de patiënt opwegen tegen mogelijk ongerief en aantasting van de integriteit van het dier en dat het fokken van transgene dieren ten behoeve van xenotransplantatie daarom aanvaardbaar is.

De commissie is er zich van bewust dat anderen, bijvoorbeeld op grond van culturele of religieuze overwegingen, een ander oordeel kunnen hebben. Zij pleit daarom voor het bieden van adequate voorlichting en het voeren van een maatschappelijke discussie over dit onderwerp.

De commissie vindt de tijd niet rijp om met xenotransplantatie de stap naar de kliniek te maken. Weliswaar lijkt het probleem van de hyperacute afstoting oplosbaar te zijn, maar geldt niet voor een, binnen enkele dagen na transplantatie optredende, andere vorm van afstoting. De enige remedie hiertegen is toediening van voor mensen niet acceptabele doses immuunsuppressiva. Behalve deze nog lang niet opgeloste afstotingsproblemen zijn er ook nog belangrijke vragen met betrekking tot het functioneren van een xenotransplantaat in de ontvanger.

Een ander belangrijk punt dat toepassing van xenotransplantatie bij de mens thans nog in de weg staat, is het risico van infecties. De kennis over de mogelijke overdracht van infectieuze agentia van een xenotransplantaat naar de ontvanger – en eventueel naar derden – is volgens de commissie verre van voldoende voor een adequate inschatting van de risico's.

Alvorens overgegaan kan worden tot klinische experimenten zal de slaagkans groot moeten zijn en zal de afstoting niet aanzienlijk ernstiger moeten zijn dan thans het geval is bij transplantatie van menselijke donororganen. Tevens zal de infectiekans gering moeten zijn, daarom dient er meer bekend te zijn over de risico's van overdracht van pathogenen en zullen xenotransplantaten zo mogelijk vrij moeten zijn van pathogenen met een hoge infectiekans. Dit geldt zowel ziekteverwekkers die bij een grote bevolkingsgroep kunnen leiden tot een relatief minder ernstige infectie (zoals influenzavirussen), als pathogenen die bij een kleine groep mensen tot ernstige ziekteverschijnselen aanleiding geven.

Vanwege de geschetste nog onbeantwoorde vragen is thans niet te zeggen of xenotransplantatie daadwerkelijk in de kliniek toegepast zal worden en, zo ja, op welke termijn dit het geval zou kunnen zijn.

De commissie pleit er ten slotte voor om, vooruitlopend op eventuele klinische toepassing van xenotransplantatie, wetgeving te ontwikkelen voor de productie en toepassing van xenotransplantaten. Productregelgeving ten aanzien van xenotransplantaten dient, vanwege het internationale karakter van de toekomstige handel in xenotransplantaten, in internationaal verband tot stand gebracht te worden.

Toestemming voor het uitvoeren van xenotransplantatie op mensen, ook in het kader van een klinisch experiment, zou niet gegeven moeten worden voordat een adequaat wettelijk kader tot stand is gebracht. De commissie pleit ervoor dat de op basis de (toekomstige) Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in te stellen Centrale Commissie de exclusieve bevoegdheid krijgt protocollen voor xenotransplantatie-experimenten met mensen rechtstreeks te toetsen. Als centraal orgaan kan de CeCo zo toezicht houden op de ontwikkelingen rond xenotransplantatie.

Rijswijk, 21 januari 1998,
voor de commissie

dr E van Rongen,
secretaris

dr AJ Dunning,
voorzitter

Literatuur

-
- All96 Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: prevention versus progress. *Nature Med* 1996; 2(1): 18-21.
- Ano96 Anoniem. Varkensorganen misschien ook gebruikt bij de mens. *Algemeen Dagblad* 1996; 1 juni.
- Ano97 Anoniem. Interim group on xenotransplants for UK. *SCRIP* 1997; 2200: 3.
- Bac97 Bach FH, Ferran C, Soares M, e.a. Modification of vascular responses in xenotransplantation: inflammation and apoptosis. *Nature Med* 1997; 3(9): 944-8.
- Ben97 Benowitz S. Many scientists contesting xenotransplant guidelines. *Scientist* 1997; 11(8): 1-4.
- Bha97 Bhatti FNK, Schmoekel M, Zaidi A, e.a. Life supporting cardiac transplantation in a transgenic pig to primate model. (Abstract O-52) In: *The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.*
- Bor97 Borst-Eilers, E. Persoonlijke mededeling, 2 december 1997.
- Cha95 Chapman LE, Folks TM, Salomon DR, e.a. Xenotransplantation and xenogeneic infections. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1498-501.
- Coh95 Cohen B, Persijn G, De-Meester J, e.a. *Annual Report 1995. Leiden: Eurotransplant International Foundation, 1995.*
- Com95 Commissie van de Europese Gemeenschappen. Voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de wettelijke bescherming van biotechnologische uitvindingen. Commissie van de Europese Gemeenschappen, (COM) (95) 661 def./2, 95/0350 (COD).
- Cou96 Council of Europe: Select Committee of Experts on the Organisational Aspects of Cooperation in Organ Transplantation. Preliminary data report on organ donation and transplantation - 1995. *Transplant Newslett* 1996; (maart).
-

- Cou97 Council of Europe: Select Committee of Experts on the Organisational Aspects of Cooperation in Organ Transplantation. International figures on organ donation and transplantation activities - 1996. Transplant Newslett 1997; 2(1).
- Coz95 Cozzi E, White DJG. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. Nature Med 1995; 1(9): 964-6.
- Day97 Day M. Tainted transplants. New Scientist, 1997; (18 October): 4.
- Dea97 Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, e.a. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. Nature Med 1997; 3(3): 350-3.
- Dia97 Diamond LE, Martin MJ, Adams D, e.a. Transgenic pig hearts and kidneys expressing human CD59, CD55, or CD46 are protected from hyperacute rejection upon transplantation into baboons. (Abstract O-185) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- Din97 Dinsmore J, Deacon T, Schumacher J, e.a. Fetal pig mesencephalic cell suspension xenografts in a Parkinson's patient. (Abstract O-177) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- Dor97 Dorling A, Riesbeck K, Warrens A, e.a. Clinical xenotransplantation of solid organs. Lancet 1997; 349: 867-71.
- EK97 Regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). Nader gewijzigd voorstel van wet. Handelingen Eerste Kamer 1997-1998, nr 22588-18. Den Haag: SDU uitgeverij, 1997.
- EU64 Verdrag van Straatsburg. Traktatenblad 1964, 173.
- EU75 Europees Octrooiverdrag. Traktatenblad 1975, 108 en traktatenblad 1976, 101.
- EU90a Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (90/219/EEG). Documentnummer 390L0219. Publikatieblad L117, 8 mei 1990, 1-14.
- EU90b Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu (90/220/EEG). Documentnummer 390L0220. Publikatieblad L117, 8 mei 1990, 15-27.
- EU93 Europese Unie. Verordening nr. 2309/93 van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling. Publikatieblad L214, 24 augustus 1993.
- EU95 Besluit betreffende de door het bemiddelingscomité goedgekeurde gemeenschappelijke ontwerp-tekst van een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de wettelijke bescherming van biotechnologische uitvindingen. Publikatieblad C68, 20 maart 1995, 26.
- Gov97 Anoniem. The government response to "Animal tissue into humans". The report of the Advisory group on the ethics of xenotransplantation. Londen: USGPO, 1997.
- GR97 Gezondheidsraad: Commissie Genterapie. Genterapie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/12.

- Gro94 Groth CG, Korsgren O, Tibell A, e.a. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344: 1402-4.
- Ham97a Hammer C. Persoonlijke mededeling, 1997.
- Ham97b Hamakers IJ. Xenotransplantatie. Dieren gedegradeerd tot leveranciers van reserve-organen. Den Haag: Dierenbescherming, 1997.
- IOM96 Institute of Medicine. Xenotransplantation. Science, ethics and policy. Washington: National Academy Press, 1996.
- Ken96 The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. Animal tissue into humans. Norwich: The Stationary Office, 1996.
- Koz97 Kozłowski T, Shimizu A, Fuchimoto Y, e.a. Clinical outcome of pig kidney transplants in baboons treated with a tolerance inducing regimen. (Abstract P-285) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- Kro97 Kroshus TJ, Salerno CT, Fodor WL, e.a. Expression of human CD59 in combination with antibody depletion extends survival in orthotopic pig-to-baboon heart transplants. (Abstract O-51) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- Lai96 Laing P. Sandoz. The unrecognized potential of xenotransplantation. London: Salomon Brothers, 1996.
- LaV95 LaVecchio JA, Dunne AD, Edge AS. Enzymatic removal of alpha-galactosyl epitopes from porcine endothelial cells diminishes the cytotoxic effect of natural antibodies. *Transplantation* 1995; 60(8): 841-7.
- Law96 Lawson JH, Platt JL. Molecular barriers to xenotransplantation. *Transplantation* 1996; 62(3): 303-10.
- Law97 Lawson JH, Diamond LE, Martin MJ, e.a. Expression of human complement regulatory proteins CD59 and decay accelerating factor (DAF) prolongs survival and physiologic function in pig-to-baboon kidney transplants. (Abstract O-47) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- LeT97 Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, e.a. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1997; 389: 681-2.
- Mar94 Marquet RL. Het dier als orgaandonor voor de mens. Stand van zaken en perspectief. *Med Contact* 1994; 49: 1498-1500.
- Mor96 Moran N. A UK advisory council for xenotransplantation? *Nature Med* 1996; 2(4): 378.
- Nas95 Nasto B. Pig hearts in the clinic next year? *Bio/Technology* 1995; 13: 1159-60.
- Nas97 Nasto B. Human xenotransplants banned in UK. *Nature Biotechnol* 1997; 15: 214.
- Now94 Nowak R. Pig transplants offer hope in diabetes. *Science* 1994; 266: 1323.
- Nuf96 Nuffield Council on Bioethics. Animal-to-human transplants. The ethics of transplantation. London: Nuffield Council on Bioethics, 1996.
- Pat97 Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Med* 1997; 3(3): 282-6.
- Per97 Persijn GG. Persoonlijke mededeling, 1997.
- PHS96 Public Health Service. Draft public health service guideline in infectious disease issues in xenotransplantation; notice. *Federal Register* 1996; 23 September: 49920-32.
- Pla95 Platt JL, Parker W. Another step towards xenotransplantation. *Nature Med* 1995; 1(12): 1248-50.
- Rog96 Rogers L. Patients line up for first pig organ transplant. *Sunday Times* 1996; 29 September.
-

- Rog97 Rogers L. Doctors test 'human gene' pigs on patients. Sunday Times 1997; 26 October.
- Sch97 Schmoeckel M, Warner R, Waterworth PD, e.a. Factors influencing early graft failure after transgenic pig to primate orthotopic heart transplantation. (Abstract O-86) In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.
- Stb71 Wet van 25 maart 1971, Staatsblad 268, houdende regelen ter bevordering van doelmatige voorzieningen ter zake van ziekenhuizen en andere inrichtingen voor gezondheidszorg (Wet ziekenhuisvoorzieningen). Laatste wijziging: 25 juni 1997, Staatsblad 280.
- Stb92 Wet van 24 september 1992, Staatsblad 585, houdende vaststelling van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (Gezondheids- en welzijnswet voor dieren). Laatste wijziging: 11 september 1997, Staatsblad 504.
- Stb93a Besluit van 5 januari 1993, Staatsblad 50, houdende uitvoering van de hoofdstukken 1 en 8 van de Wet milieubeheer en hoofdstuk V van de Wet geluidhinder (Inrichtingen- en vergunningenbesluit milieubeheer). Laatste wijziging: 15 september 1997, Staatsblad 418.
- Stb93b Beschikking van de Minister van Justitie van 16 augustus 1993, Staatsblad 435, houdende plaatsing in het Staatsblad van de tekst van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen (Staatsblad 1990, 53), zoals dit laatstelijk is gewijzigd bij Koninklijk besluit van 15 juli 1993, Staatsblad 428 (Besluit GGO). Laatste wijziging: 7 februari 1997, Staatsblad 74; oorspronkelijke regeling: 25 januari 1990, Staatsblad 53.
- Stb93c Wet van 11 november 1993, Staatsblad 655, houdende regelen inzake beroepen op het gebied van de individuele gezondheidszorg (Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg). Laatste wijziging: 18 januari 1996, Staatsblad 80.
- Stb94a Beschikking van de Minister van Justitie van 10 februari 1994, Staatsblad 80, houdende plaatsing in het Staatsblad van de tekst van de Wet milieubeheer zoals deze luidt met ingang van 1 januari 1994 (Wet milieubeheer). Laatste wijziging: 10 april 1997, Staatsblad 189; oorspronkelijke regeling: 13 juni 1979, Staatsblad 442.
- Stb94b Wet van 17 november 1994, Staatsblad 837, tot wijziging van het Burgelijk Wetboek en enige andere wetten in verband met de opneming van bepalingen omtrent de overeenkomst tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst (Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst).
- Stb95 Rijksoctrooiwet, Staatsblad 1995, 52. Laatste wijziging: 14 december 1995, Staatsblad 668.
- Stb96a Beschikking van de Minister van Justitie van 21 november 1996, Staatsblad 565, houdende plaatsing in het Staatsblad van de tekst van de Wet op de dierproeven, zoals deze laatstelijk is gewijzigd bij de wet van 12 september 1996, Staatsblad 500 (Wet op de dierproeven). Laatste wijziging: 6 februari 1997, Staatsblad 63; oorspronkelijk regeling: 12 januari 1977, Staatsblad 67.
- Stb96b Wet van 18 januari 1996, Staatsblad 80, betreffende de kwaliteit van zorginstellingen (Kwaliteitswet zorginstellingen). Laatste wijziging: 26 september 1996, Staatsblad 478.
- Stb96c Wet van 24 mei 1996, Staatsblad 370, houdende regelen omtrent het ter beschikking stellen van organen (Wet op de orgaandonatie). Laatste wijziging: 19 november 1997, Staatsblad 600.

- Stb97a Besluit van 5 maart 1997, Staatsblad 135, houdende de vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van een aantal artikelen van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, alsmede van het Besluit biotechnologie bij dieren.
- Stb97b Wet van 24 oktober 1997, Staatsblad 515, houdende regels betreffend bijzondere verrichtingen op het gebied van de gezondheidszorg (Wet op bijzondere medische verrichtingen).
- Stc93 Staatscourant 1993; 186. Gecorrigeerd via een rectificatie in Staatscourant 1993; 207.
- Swi96 Swindle MM. Considerations of specific pathogen-free swine (SPF) in xenotransplantation. *J Invest Surg* 1996; 9(4): 267-71.
- Tib97 Tibell A, Blomqvist G, Klingeborn B, e.a. Virological and clinical follow-up after xenoislet transplantation. (Abstract O-178) In: *The 4th International Congress of Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.*
- Vau94 Vaughan HA, Loveland BE, Sandrin MS. Gal alpha(1,3)Gal is the major xenoepitope expressed on pig endothelial cells recognized by naturally occurring cytotoxic human antibodies. *Transplantation* 1994; 58(8): 879-82.
- War97 Warner RG, Waterworth PD, Cozzi E, e.a. Elicited anti-gal α 1,3gal antibody responses in cynomolgus monkey recipients of transgenic pig hearts. (Abstract O-33) In: *The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.*
- Zai97 Zaidi A, Friend P, Schmoekel M, e.a. Hyperacute rejection is not consistent after pig to primate renal xenotransplantation. (Abstract O-53) In: *The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts. Nantes: 1997.*
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

In een brief van 31 december 1996 (kenmerk CSZ/ME-9615719) verzocht de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Voorzitter van de Gezondheidsraad haar te informeren over de stand van wetenschap ten aanzien van xenotransplantatie. De tekst van de brief luidt als volgt:

Ik heb geconstateerd dat er in de vakliteratuur, de publieksmedia en de politiek steeds meer aandacht wordt besteed aan het onderwerp 'xenotransplantatie', dat wil zeggen transplantatie van een orgaan van een individu van de ene soort organisme naar een individu van een andere soort; zelfs lijkt uitvoering van de eerste klinische xenotransplantatie (van dier en mens) niet meer ver af. Mij is bekend dat de Gezondheidsraad dit onderwerp al enige tijd volgt met het oog op het uitbrengen van een advies. Ik heb daarom gemeend tijdens de Begrotingsbehandeling 1997 in de Tweede Kamer te kunnen toezeggen spoedig een formele adviesaanvraag aan de raad te zullen doen.

Bij deze verzoek ik u dan ook mij te informeren over de stand van wetenschap ten aanzien van xenotransplantatie, en daarbij in het bijzonder ook de navolgende vragen te willen beantwoorden:

- 1 Valt op grond van de natuurwetenschappelijke en de medische ontwikkelingen die zich gedurende de laatste jaren hebben voorgedaan te verwachten dat xenotransplantatie op enige termijn een zinvol en — ook in termen van kwaliteit en veiligheid — verantwoord alternatief zal vormen voor transplantatie van organen van (overleden) menselijke donoren? Zo ja, welke organen betreft het dan, en is er daarbij sprake van een min of meer permanente of van een tijdelijke oplossing? Ik acht het wenselijk dat alvorens wordt overgegaan tot daadwerkelijke klinisch onderzoek met patiënten, er voldoende inzicht bestaat in de te verwachten mogelijkheden en bezwaren van xenotransplantatie. Aspecten die in dit verband bijzondere aandacht behoeven, zijn naar mijn mening:

- a De afstoting van getransplanteerde organen, zowel de acute als de chronische, en in dit verband de farmaceutische en de gentechnologische mogelijkheden om de afstoting te bestrijden, alsmede de mogelijkheden voor het beschikbaar zijn van levensreddende voorzieningen, al dan niet in de vorm van technische middelen of donororganen van humane oorsprong;
 - b De natuurlijke levensduur van de xenotransplantaten, waar die afkomstig zullen zijn van dieren met een levensduur die slechts een beperkte fractie is van die van mensen;
 - c De kansen op besmetting van de direct bij een xenotransplantatie betrokken personen (dat wil zeggen zowel patiënten als beroepsbeoefenaren), maar ook van de indirect betrokken leden van de populatie (bijvoorbeeld familieleden), met voor de mens (potentieel) pathogene organismen, en de mogelijkheden voor afdoende behandeling daarvan, ook wanneer de besmetting aanleiding geeft tot ernstige ziekteverschijnselen.
- 2 Is het ethisch aanvaardbaar, en zo ja onder welke voorwaarden of beperkingen, om in het bijzonder transgene dieren te fokken met de bedoeling dat deze als bron van vervangende organen voor de mens (kunnen) dienen? Ik ben mij er overigens van bewust dat binnenkort dergelijke vragen over de eventuele onaanvaardbaarheid en ethische bezwaren van concreet voorgenomen handelingen met dieren waarbij sprake is van het gebruik van biotechnologische technieken (en derhalve ook wanneer die handelingen gericht zijn op xenotransplantatie), zullen moeten zijn beantwoord in de daarop betrekking hebbende adviezen van de Commissie biotechnologie bij dieren, in te stellen ingevolge artikel 69 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren. Deze commissie, die naar ik verwacht weldra haar werkzaamheden ter hand zal kunnen nemen, krijgt immers mede tot taak om vanuit verschillende invalshoeken en deskundigheden, waaronder begrepen het terrein van de ethiek, te adviseren over de verlening van vergunning voor dergelijke handelingen.
 - 3 Hoe kan, gelet op het feit dat de eerstkomende jaren nog slechts een beperkte deskundigheid op het gebied van xenotransplantatie zal bestaan, worden bewerkstelligd dat ook dan al voorafgaand aan het mogelijk uitvoeren van een concreet protocol aangaande klinisch onderzoek met mensen een weloverwogen richtinggevend oordeel wordt verkregen over de ethische aanvaardbaarheid daarvan?
 - 4 Voorziet de bestaande wet- en regelgeving met daarbij in aanmerking genomen de thans in behandeling zijnde relevante wetsvoorstellen, in een adequaat wettelijk kader voor de verschillende fasen van verdere ontwikkeling en toepassing van xenotransplantatie, en zo nee, op welke onderdelen acht u aanpassing onontbeerlijk? Punten van aandacht zijn mijns inziens de zaken waarop de voorgaande vragen betrekking hebben, zoals de positie van (proef)dieren, patiënten (ook als proefpersonen) en beroepsbeoefenaren, maar ook de positie van de betrokken instellingen en de rol van de overheid voor wat betreft inhoud (met inbegrip van kwaliteit en veiligheid), sturing, planning, financiering en toezicht op de uitvoering van xenotransplantatie. Randvoorwaarden daarbij zijn uiteraard de bestaande of te verwachten internationale verplichtingen die op enigerlei wijze uitwerking kunnen hebben op de feitelijke uitvoering van xenotransplantatie.

Ik verzoek u om uw advies zo mogelijk nog in het najaar van 1997 uit te brengen. Tevens verzoek ik u om, indien de ontwikkelingen op het gebied van xenotransplantatie daar naar de opvattingen van de raad

aanleiding toe geven, niet na te laten om voorafgaand aan een integrale rapportage alvast een signalerend deelrapport uit te brengen.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr AJ Dunning, *voorzitter*
emeritus hoogleraar cardiologie; Universiteit van Amsterdam
 - dr FWA Brom
ethicus; Katholieke Universiteit Brabant, Tilburg en Universiteit Utrecht
 - dr F Claas
hoogleraar transplantatie-immunologie; Rijksuniversiteit Leiden
 - dr Tj de Cock Buning
bioloog/filosoof, hoogleraar Dierproefvraagstukken; Rijksuniversiteit Leiden
 - dr FG Grosveld
hoogleraar moleculaire celbiologie; Erasmus Universiteit Rotterdam, lid Scientific Advisory Board, Imutran Ltd. (Novartis), Groot-Brittannië
 - dr CCE Koning
radiotherapeute; Westeinde Ziekenhuis, Den Haag
 - dr RL Marquet
immunoloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - mr F Moss
jurist; Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag
 - dr ADME Osterhaus
hoogleraar virologie; Erasmus Universiteit Rotterdam en Universiteit Utrecht, lid Safety Advisory Board, Imutran Ltd. (Novartis), Groot-Brittannië
-

- dr GG Persijn
medisch directeur Stichting Eurotransplant, Leiden
- dr J Prop
arts, Academisch Ziekenhuis Groningen
- dr OT Terpstra
hoogleraar algemene heelkunde; Academisch Ziekenhuis Leiden
- dr LP de Waal
transplantatie-immunoloog; Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst
Amsterdam
- mr FCB van Wijmen
hoogleraar gezondheidsrecht; Universiteit Maastricht
- dr LFM van Zutphen
hoogleraar proefdierkunde; Universiteit Utrecht
- drs PCM de Greeve, *adviseur*
inspecteur; Veterinaire Hoofdinspectie, Rijswijk
- dr GJ Olthof, *adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Rijswijk
- mr ECM Keijser, *adviseur*
juriste; Gezondheidsraad, Rijswijk
- dr E van Rongen, *secretaris*
celbioloog; Gezondheidsraad, Rijswijk