

Vergaderjaar 2020–2021

34 990

Medische ethiek

Nr. 8

BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 22 september 2020

In de nota medische ethiek d.d. 6 juli 2018 heb ik aangekondigd dat dit kabinet voornemens is om cybriden en iPS-chimaeren, beide mens-diercombinaties, te reguleren en dat eerst nader advies gevraagd zou worden over de wijze waarop.¹ In juli 2019 heeft de Gezondheidsraad het gevraagde advies opgeleverd en dat aan uw Kamer toegezonden.² In december 2019 ontving ik de gevraagde voorlichting van de Raad van State (bijgesloten). In deze brief ga ik in op de overwegingen van beide raden en schets ik de visie en voornemens van het kabinet.

Wat zijn cybriden en iPS-chimaeren?

Cybriden en iPS-chimaeren zijn verschillende soorten mens-diercombinaties. Naast deze twee zijn er nog anderen. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) heeft in een achtergrondstudie bij het advies van de Gezondheidsraad beschreven welke mogelijk mens-diercombinaties er op dit moment zijn.³ Cybriden komen tot stand door de kern van een normale menselijke cel, met daarin het DNA, in te brengen in een ontkernde eicel van een dierlijke soort, zogenaamde celkerntransplantatie. Deze hieruit ontstane cel groeit uit tot een embryo met daarin voor 99% menselijk DNA (namelijk in de celkern) en 1% dierlijk DNA (namelijk in de mitochondriën, de energiefabriekjes van de cel). De kans dat een cybride kan uitgroeien tot een individu, dus levensvatbaar is, is nihil.

¹ Kamerstuk 34 990, nr. 1

² Het advies is tevens meegestuurd met de stand van zakenbrief moties en toezeggingen medische ethiek d.d. 29 november 2019: Kamerstuk 34 990, nr. 4

³ <https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/factsheet-mens-diercombinaties>

Een iPS-chimaera ontstaat door het samenvoegen van menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen⁴) met een dierlijk embryo, waardoor een embryo met deels menselijke cellen ontstaat. Beide mens-diercombinaties zijn nog niet gereguleerd in de huidige wetgeving en daardoor zijn alle handelingen ermee nu vrij.

De Embryowet stelt wel grenzen aan twee andere vormen van mens-diercombinaties, namelijk hybriden en chimaeren. Hybriden ontstaan door de versmelting van een eicel en zaadcel van twee verschillende soorten. In de natuur komen hybriden ook voor, zoals een muilezel die ontstaat uit de paring van een ezelin met een paardenhengst. De reeds in de Embryowet gereguleerde chimaeren ontstaan door het mengen van embryonale cellen van verschillende individuen of soorten. Ook chimaeren komen in de natuur voor, maar dan alleen binnen de soort (ook bij de mens): in de baarmoeder kunnen twee embryo's, ontstaan uit de bevruchting van twee eicellen, versmelten tot één embryo, welke daardoor bestaat uit cellen met twee verschillende DNA-profielen. Artikel 25, onderdeel b, van de Embryowet stelt grenzen aan handelingen met chimaeren, maar iPS-chimaeren vallen niet onder de reikwijdte van deze bepaling, omdat er geen menselijke embryonale cellen gebruikt worden bij het tot stand brengen ervan.

Vraagstelling

Handelingen met de twee ongereguleerde mens-diercombinaties zijn nu vrij, terwijl aan handelingen met andere mens-diercombinaties grenzen zijn gesteld. Dat is voor het kabinet een onwenselijke situatie en dus heb ik in de nota medische ethiek aangekondigd dat het kabinet ook cybriden en iPS-chimaeren wil reguleren. Voor de vraag op welke wijze en onder welke voorwaarden deze regulering het beste vormgegeven kan worden, heb ik eerst de Gezondheidsraad om advies gevraagd en daarna de Raad van State om een voorlichting.

Advies Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad (hierna: de raad) heeft voor zijn advies gebruik gemaakt van een factsheet met de stand der wetenschap van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en een rapport met lessen voor de maatschappelijke dialoog van het Rathenau Instituut. De raad gaat in op de medisch-wetenschappelijke noodzaak van onderzoek met cybriden en iPS-chimaeren, de ethische en maatschappelijke aspecten en komt met een voorstel voor regulering.

Medisch-wetenschappelijke noodzaak

Cybriden leken aanvankelijk een aantrekkelijk alternatief voor onderzoek met menselijke embryo's, mede in het licht van het verbod in Nederland om embryo's speciaal voor onderzoek tot stand te brengen. Een van de ideeën was om er patiënteigen pluripotente stamcellen mee te genereren onder andere met het oog op mogelijke toepassingen in de regeneratieve geneeskunde. De techniek bleek echter gecompliceerder dan gedacht en met de komst van iPS-cellen is er nu een eenvoudigere methode om patiënteigen stamcellen te verkrijgen. De raad constateert dan ook dat cybriden primair relevant zijn voor fundamentele kennisvermeerdering, maar dat ze geen grote rol van betekenis spelen in het huidige wetenschappelijke onderzoek.

⁴ iPS-cellen ontstaan door «gewone» cellen te herprogrammeren tot stamcellen die de potentie hebben uit te groeien tot vrijwel alle andere celtypen (pluripotent), vergelijkbaar met de eigenschappen van embryonale stamcellen.

iPS-chimaeren zijn er in vele variaties en gradaties, afhankelijk van hoe de twee celpopulaties gemengd zijn. Daardoor zijn (iPS-)chimaeren een verzamelnaam voor een veelheid aan ongelijksoortige entiteiten. Een voorbeeld van een gelijkmatige menging is het samenbrengen van pluripotente celpopulaties van ratten en muizen – die genetisch sterk op elkaar lijken – in een vroeg stadium van de embryonale ontwikkeling, waardoor beide celpopulaties even veel kans hebben om bij te dragen aan het organisme. Een voorbeeld van een chimaera waarbij een van de twee celpopulaties weinig bijdraagt aan het ontstane organisme ontstaat door het injecteren van menselijke stamcellen in een reeds groeiende foetus van een schaap; doordat mens en schaap genetisch verder uit elkaar staan en doordat de menselijke stamcellen worden toegevoegd aan een zich reeds ontwikkelende foetus, hebben de menselijke stamcellen minder kans om bij te dragen aan een orgaan of weefsel in het later volgroeide schaap. Onderzoek met iPS-chimaeren is er dus in vele soorten en maten en is in dit stadium nog vooral fundamenteel. Soms is het onderzoek enkel gericht op het verkrijgen van kennis over ontwikkelingsbiologie en soms op klinische toepassingen in de (verre) toekomst, zoals het kweken van menselijke organen in dieren. Of die belofte van het kweken van menselijke organen in dieren kan worden waargemaakt is volgens de raad erg onzeker, gezien de grote technische uitdagingen die er nog liggen op het gebied van effectiviteit en veiligheid. Daarmee zijn iPS-chimaeren op dit moment vooral van waarde voor het bestuderen van embryonale ontwikkeling en van de ontwikkelpotentie van stamcellen en voor het ontwikkelen en testen van celtherapieën (eveneens een klinische toepassing).

Ethische en maatschappelijke aspecten

De raad constateert dat mens-diercombinaties (en andere nieuwe entiteiten) niet gemakkelijk passen in de ons vertrouwde, dichotome, categorieën – in dit geval mens of dier. Ze zijn onderdeel van een bredere ontwikkeling in de biotechnologie die leidt tot nieuwe entiteiten, zoals embryo-achtige entiteiten, organoïden en geslachtscellen uit het lab. Dat maakt het denken erover complex. De raad heeft hierin structuur gebracht door de ethische argumenten op een rij te zetten die een rol kunnen spelen bij de vraag of mens-diercombinaties aanvaardbaar zijn of niet. Samengevat betreft het de volgende argumenten:

- De mate van (on)natuurlijkheid; de waarde van dit argument bevindt zich vooral in het herkennen van morele intuïties die in het spel zijn, spontane reacties of iets deugt of niet. Het is zaak deze morele intuïties nader te onderzoeken.
- (Menselijke) waardigheid; hoe meer menselijk de mens-diercombinatie is, des te meer waardigheid en daarmee des te meer beschermwaardigheid de entiteit toekomt. Handelingen die wij verrichten met mens-diercombinaties vragen om een zekere mate van respect en mogen geen afbreuk doen aan onze waardigheid als personen.
- Dierethiek; ook dieren komt een bepaalde mate van waardigheid toe omdat zij een zekere intrinsieke waarde hebben. De raad is van mening dat die waardigheid toeneemt naarmate de diersoort meer zelfbewustzijn heeft. Bovendien dient bij volgroeide dieren het dierenwelzijn gerespecteerd te worden.
- De waarde van het onderzoek (social value); daarbij gaat het om zowel proportionaliteit (weegt het belang van het onderzoek op tegen de nadelige gevolgen, de belasting en (gezondheids)risico's voor mens en dier?), als om subsidiariteit (is er geen minder belastende aanpak voorhanden?). Een beoordeling van proportionaliteit en subsidiariteit heeft altijd een beperkte houdbaarheidsdatum, omdat zowel de beloften als de alternatieven aan verandering onderhevig zijn.

De raad stelt dat geen van deze waarden of argumenten de doorslag geeft en dat het gaat om een complexe weging.

Toegepast op cybriden constateert de raad dat ze sterk lijken op menselijke embryo's en dat hen daarmee een hoge mate van menselijke waardigheid toekomt. Het gebrek aan levensvatbaarheid vermindert de beschermwaardigheid weer. De aanvaardbaarheid van onderzoek met cybriden hangt af van de doelen die ermee nagestreefd worden en de alternatieven die daarvoor voor handen zijn. Hoewel de beloften op dit moment beperkt lijken, ziet de raad onvoldoende redenen om onderzoek met cybriden in het geheel te verbieden of sterker te beperken dan onderzoek met menselijke embryo's.

Bij de weging voor iPS-chimaeren is er niet één waarde die de doorslag geeft, omdat deze entiteiten zo sterk variëren; de weging hangt af van het doel dat ermee nagestreefd wordt en van de samenstelling en het ontwikkelingsstadium ervan. Daarbij is de mate van vermenselijking relevant; de hoeveelheid menselijke cellen en de functie die de menselijke cellen vervullen. Bij volgroeide chimaeren die voornamelijk dierlijk zijn, speelt dierenwelzijn een grote rol. Daarbij dient een balans gevonden te worden tussen de mate van zelfbewustzijn en het kiezen van de meest representatieve diersoort teneinde het diergebruik zo laag mogelijk te houden. Gebruik van dieren die als persoon beschouwd moeten worden (primaten), acht de raad in geen enkel geval te rechtvaardigen.

Concluderend meent de raad dan ook dat elke mens-diercombinatie om een eigenstandige afweging vraagt. Dit sluit aan bij de bevindingen van het Rathenau Instituut: mensen zijn meestal niet principieel voor of tegen mens-diercombinaties en vinden een weging van waarden noodzakelijk.

Voorstel voor regulering

Omdat elk wetenschappelijk onderzoek en elke (mogelijke) klinische toepassing met mens-diercombinaties om een eigenstandige beoordeling van de morele aanvaardbaarheid vraagt, stelt de raad een vorm van regulering voor die hierbij aansluit. Bovendien signaleert de raad dat regulering beter toegesneden zou moeten zijn op nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Verwacht mag worden dat nieuwe mens-diercombinaties, of andere ethisch en maatschappelijk controversiële biotechnologische entiteiten, worden ontwikkeld en het huidige systeem van wetgeving daarop onvoldoende kan inspelen. Tot slot merkt de raad op dat aan cybriden en iPS-chimaeren geen menselijke geslachts-cellen of embryo's te pas komen, waardoor ze niet onder de reikwijdte van de Embryowet vallen. Deze toch (al dan niet tijdelijk) onderbrengen in de Embryowet zou dan ook de reikwijdte van deze wet oprekken, wat niet de voorkeur van het merendeel van de commissie heeft.

Op grond van deze overwegingen adviseert de raad als volgt:

- Een aparte regeling voor controversiële biotechnologische entiteiten,
- die toekomstbestendig is doordat duidelijk is dat nieuwe ontwikkelingen onder de reikwijdte van deze wet vallen en
- die flexibel is doordat elke entiteit een eigenstandige beoordeling krijgt op basis van de beschikbare feiten over nut, bezwaren en alternatieven op dat moment.
- De beoordeling vindt plaats aan de hand van een nader uit te werken toetsingskader door een nader aan te wijzen instantie.
- Het periodiek voeren van een maatschappelijke dialoog helpt om morele intuïties van het publiek nader te onderzoeken en achterliggende waarden te expliciteren.

De reikwijdte van de regeling voor controversiële biotechnologisch entiteiten behoeft volgens de raad nadere uitwerking. In elk geval moet het gaan om alle embryonale mengvormen tussen mens en dier (momenteel hybriden, chimaeren en cybriden, maar in de toekomst mogelijk andere) en embryo-achtige entiteiten die niet worden gekwalificeerd als menselijk embryo. Buiten de regeling vallen volgroeide dieren, waarbij na de geboorte menselijk materiaal is ingebracht. Nadere keuzes zijn hierin te maken, bijvoorbeeld over de vraag of genetische modificatie onder de regeling zou moeten vallen.

De raad adviseert om bij het uitwerken van de regeling aan te sluiten bij de reeds bestaande ruimte die de Embryowet biedt voor bepaald onderzoek, zodat dat type onderzoek binnen die grenzen zonder toetsing uitgevoerd mag worden. Specifiek gaat het om:

- hybriden mogen enkel tot stand worden gebracht, maar het meercellig stadium niet bereiken;
- bij chimaeren is toetsing alleen nodig voor onderzoek waarbij deze langer dan 14 dagen ontwikkeld worden en/of ingebracht worden in een baarmoeder;
- voor cybriden geldt de analogie met humane embryo's en daarvoor is toetsing altijd nodig.

De raad geeft tevens uitgangspunten mee als basis voor het toetsingskader en benadrukt dat dit verdere uitwerking behoeft. Deze uitgangspunten zijn als volgt:

- het onderzoek moet social value hebben;
- het onderzoek moet voldoen aan de eisen van subsidiariteit en proportionaliteit;
- veiligheid: risico's voor mens, dier en milieu moeten beoordeeld en meegewogen worden;
- dierenwelzijn moet gegarandeerd zijn;
- er wordt aantoonbaar rekening gehouden met de waardigheid en beschermwaardigheid van de entiteit.

Tot slot verwijst de raad naar de handreikingen van het Rathenau Instituut voor het faciliteren van de maatschappelijke dialoog. Daarin heeft niet alleen de overheid een rol te nemen, maar ook wetenschappers en de samenleving. Het doel van de dialoog is dat morele intuïties en overwegingen van het publiek meegenomen worden in het formuleren van ethische richtlijnen.

Voorlichting Raad van State⁵

De Afdeling advisering van de Raad van State (hierna: de Afdeling) oordeelt dat het nog te vroeg is om nieuw biotechnologisch onderzoek volledig te reguleren, mede gelet op de onzekerheden en onvoorspelbaarheid van de ontwikkelingen en gelet op het beperkte onderzoek dat nu in Nederland lijkt plaats te vinden. De Afdeling constateert dat een gestructureerd en periodiek overzicht van de stand van zaken van het wetenschappelijk onderzoek in Nederland ontbreekt, waardoor de noodzaak tot regulering van nieuwe biotechnologische ontwikkelingen moeilijk te beoordelen is. Kortom, de Afdeling meent dat verdere informatie nodig is om te kunnen beoordelen of en hoe tot regulering van (nieuwe) biotechnologische entiteiten over gegaan moet worden. Gezien de complexe medisch-ethische afwegingen die moeten worden gemaakt, acht de Afdeling het niet voor de hand liggend om nu te volstaan met een regeling die uitsluitend in algemene waarborgen voorziet. Hoezeer de Afdeling ook begrip heeft voor de wens om grip te krijgen op

⁵ Raadpleegbaar via www.tweedekamer.nl.

de ontwikkelingen, acht zij het nu nog niet mogelijk om duidelijke regels of richtsnoeren voor de te maken medisch-ethische afwegingen te formuleren. Bovendien wijst de Afdeling op de impliciete boodschap van de flexibele regulering zoals voorgesteld door de Gezondheidsraad: dat dit soort onderzoek in beginsel is toegestaan. Het uitgangspunt van de Embryowet is daarentegen dat onderzoek met embryo's en de daarin gereguleerde mens-dier combinaties in beginsel niet is toegestaan, tenzij aan specifieke voorwaarden is voldaan.

De Afdeling acht het raadzaam om in de Embryowet voorlopig alsnog een verbod op te nemen om cybriden zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in een mens of dier in te brengen, zoals in een eerder wetsvoorstel onder het vorige kabinet was voorgesteld. Eenzelfde verbod adviseert de Afdeling voor iPS-chimaeren en embryo-achtige entiteiten. De Afdeling meent dat hiermee huidige ontwikkelingen in het onderzoek in Nederland niet in de weg worden gestaan. Ondertussen kan, zoals voorgesteld door het Rathenau Instituut en de Gezondheidsraad, de maatschappelijke dialoog over dit vraagstuk worden gevoerd.

Samengevat roept de Afdeling op om expliciet stil te staan bij de volgende aspecten:

- de keuze van de wetgevingsmodaliteit en de normerende werking die daarvan uit gaat;
- de mate van betrokkenheid van de wetgever in formele zin bij de totstandkoming, uitvoering en besluitvorming over het te regelen onderwerp;
- indien gekozen wordt voor een toetsingscommissie, de mate waarin het meegegeven toetsingskader meer algemeen of meer kaderend en toegespitst is voor de te maken afwegingen;
- de mate waarin er zicht is op de huidige en toekomstige wetenschappelijke ontwikkelingen in binnen- en buitenland, op basis waarvan de noodzaak tot regulering van nieuwe ontwikkelingen kan worden beoordeeld;
- het dilemma van niet reguleren, maar daarmee alle onderzoek met nog niet gereguleerde entiteiten vrijlaten, versus reguleren, terwijl nog onduidelijk en onzeker is welke grenzen gesteld moeten worden.

Kabinetstandpunt en voornemens

Wenselijkheid tot regulering

Het kabinet is van mening dat cybriden en iPS-chimaeren regulering behoeven en heeft de vraag gesteld hoe dit het beste te doen. De Gezondheidsraad bevestigt in zijn advies de wenselijkheid om grenzen te stellen aan handelingen met deze entiteiten door erop te wijzen dat het om entiteiten gaat waaraan ethische aspecten verbonden zijn, onder andere rond (menselijke) waardigheid en dus beschermwaardigheid. Ook uit het publieksonderzoek van het Rathenau Instituut komt naar voren dat mensen deze ontwikkelingen controversieel vinden, hoewel de meeste mensen geen principiële bezwaren hebben en menen dat een weging van belangen nodig is. Ook daaruit blijkt dat regulering wenselijk wordt geacht.

Aard van de regeling

De Gezondheidsraad heeft een voorstel gedaan voor hoe de regeling eruit kan zien en heeft daarbij tevens aangegeven dat bepaalde aspecten nadere uitwerking behoeven. Ook de Afdeling van de Raad van State heeft benadrukt dat belangrijke vragen nog onbeantwoord zijn, waardoor het naar haar mening te vroeg is om tot regulering over te gaan. Ik heb

daarom ambtelijk opdracht gegeven om een en ander nader uit te werken in samenwerking met de relevante veldpartijen. Zodoende kan een volgend kabinet op basis van alle benodigde informatie definitief beslissen over de aard van de regulering. Hieronder ga ik nader in op de elementen die nader uitgewerkt zullen worden, namelijk de aard van het huidige en voorziene onderzoek, de reikwijdte die de regeling zou moeten hebben, hoe een toetsingskader eruit zou moeten zien en hoe verdere maatschappelijke dialoog vormgegeven zou kunnen worden.

Aard van het onderzoek

Inzicht in de aard van het onderzoek dat voorzien wordt, geeft helderheid over het belang dat gediend is bij de geboden ruimte voor onderzoek met cybriden en (iPS-)chimaeren. In samenwerking met de collega's van het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) zal het onderzoeksveld hierop bevraagd worden.

Reikwijdte van de regeling

De Afdeling heeft terecht een aantal vragen opgeworpen, die beantwoording behoeven: wat is de behoefte van het onderzoeksveld, wat is nodig om te kunnen anticiperen op nieuwe ontwikkelingen, hoe kunnen we bepalen welke nieuwe ontwikkelingen wel of niet regulering behoeven? Ook voor de raad was de reikwijdte van de regeling een vraagstuk dat meer tijd vroeg dan hen gegeven was voor de advisering. Eveneens in samenwerking met de collega's van het Ministerie van OCW en andere relevante departementen, zal het onderzoeksveld ook hierop bevraagd worden. Tevens wordt bezien in hoeverre de factsheet van de KNAW gedetailleerdere uitwerking behoeft. Op basis van deze informatieverzameling kan het volgende kabinet een besluit nemen over de reikwijdte van de nieuwe regeling.

Toetsingskader

In lijn met de Afdeling zie ik de wenselijkheid van een gedegen kaderend en toegespitst toetsingskader, waarvoor dus nadere uitwerking noodzakelijk is. Op basis van de reeds bestaande toetsingskaders uit de medisch-ethische wetgeving en met behulp van experts op het terrein van medisch-ethische en dier-ethische toetsing kan scherp gesteld worden welke onderdelen nodig zijn en in hoeverre dat volstaat voor een toegespitst kader.

Maatschappelijke dialoog

Ik heb al eerder aangekondigd een maatschappelijke dialoog te faciliteren over het kweken van menselijke organen in dieren. De aanbevelingen van het Rathenau Instituut zijn van belang voor deze dialoog. Zoals de Gezondheidsraad aangeeft is bij deze controversiële entiteiten vaak sprake van morele intuïties die om nadere diepgang vragen om te zien welke morele waarden hieronder liggen. De uitkomsten van de dialoog zijn dan ook mede van belang voor het op te stellen toetsingskader en de werkwijze van de toetsingscommissie, die immers geacht wordt de ethische aspecten en relevante waarden te wegen. Momenteel vormt zich een consortium onder leiding van het Rathenau Instituut dat deze dialoog wil faciliteren. Met de resultaten hiervan kan het volgende kabinet zijn voordeel doen.

Afrondend

Ik ben zowel de Gezondheidsraad als de Afdeling Advisering van de Raad van State zeer erkentelijk voor hun inzichten en overwegingen. Hoewel de Gezondheidsraad en de Afdeling in hun standpunten ogenschijnlijk nogal uiteen lijken te liggen, meen ik dat beiden belangrijke inzichten en aandachtspunten naar voren hebben gebracht. Op basis van beider inbreng en van de nadere uitwerking die ambtelijk met belanghebbenden en experts zal plaatsvinden, kan een volgend kabinet een goed geïnformeerd besluit nemen.

Hoewel de totstandkoming van een nieuwe regeling nog enige tijd in beslag zal nemen, heb ik er vertrouwen in dat het wetenschappelijke veld prudent zal omgaan met deze situatie waarin regulering op sommige punten ontbreekt, zoals dat tot dusverre het geval is geweest.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
H.M. de Jonge