



KONINKLIJKE NEDERLANDSE
AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

GEBRUIK VAN NIET-HUMANE PRIMATEN (NHP) ALS PROEFDIER NUT EN NOODZAAK?



ADVIES

GEBRUIK VAN NIET-HUMANE PRIMATEN (NHP) ALS PROEFDIER –
NUT EN NOODZAAK?



2014 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)

© Sommige rechten zijn voorbehouden / Some rights reserved

Voor deze uitgave zijn gebruiksrechten van toepassing zoals vastgelegd in de Creative Commons licentie. [Naamsvermelding 3.0 Nederland]. Voor de volledige tekst van deze licentie zie <http://www.creativecommons.org/licenses/by/3.0/nl/>

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam

Telefoon + 31 20 551 0700

Fax + 31 20 620 4941

knaw@knaw.nl

www.knaw.nl

pdf beschikbaar op www.knaw.nl

Basisvormgeving: Edenspiekermann, Amsterdam


Vertaling samenvatting: Balance Amsterdam/Maastricht

Opmaak: Ellen Bouma, Alkmaar

Illustratie omslag: Resusapen in de fokverblijven van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC)

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald: KNAW (2014). *Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut en noodzaak?* Amsterdam, KNAW.

ISBN 978-90-6984-684-2

Het papier van deze uitgave voldoet aan  iso-norm 9706 (1994) voor permanent houdbaar papier.

GEBRUIK VAN NIET-HUMANE PRIMATEN (NHP) ALS PROEFDIER

NUT EN NOODZAAK?

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Commissie onderzoek non-humane primaten, april 2014

VOORWOORD

Voor u ligt het rapport van de KNAW-commissie die zich heeft gebogen over het gebruik van ‘niet-humane primaten’ voor wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Het gaat daarbij in ons land om drie soorten apen: java-apen, resusapen en marmosets.

Met haar advies – dat integraal door het KNAW bestuur is overgenomen – geeft de commissie invulling aan een opdracht waarvan het belang moeilijk te overschatten is. Zij heeft de wetenschappelijke werkelijkheid van dit moment getoetst aan de kennis en de maatschappelijke mores van nu: hoe moeten we nut en noodzaak van onderzoek met deze proefdieren beoordelen, gegeven de evidente bezwaren en tegen de achtergrond van de voortdurende zoektocht naar alternatieven? En, als onderzoek met niet-humane primaten in goed omkaderde onderzoeksgebieden onontkoombaar is, beperken we dat onderzoek dan tot een absoluut minimum, met een maximum aan aandacht voor dierenwelzijn?

Sinds 2001, toen de KNAW ook over wetenschappelijk onderzoek met primaten adviseerde, is er veel gebeurd. Het advies heeft geleid tot beëindiging van onderzoek met mensapen. De leefomstandigheden en de huisvesting van de niet-humane primaten bij verreweg de belangrijkste onderzoeksinstelling op dit terrein, het *Biomedical Primate Research Centre* in Rijswijk, zijn op indrukwekkende wijze verbeterd. Een verbetering die wereldwijd de aandacht heeft getrokken.

Deze constatering – dat op belangrijke punten verbetering is gerealiseerd – maakt ons niet zelfgenoegzaam. Daarvoor is het onderwerp te belangrijk. Mettertijd ontwikkelen zich nieuwe mogelijkheden en alternatieven en verandert het maatschappelijk draagvlak voor dierproeven, dit alles tegen de achtergrond van een voortschrijdend inzicht in de wetenschappelijke waarde van onderzoek met proefdieren.

De basis van het advies van de *Commissie onderzoek non-humane primaten*, onder voorzitterschap van Stan Gielen, is de conclusie dat de voordelen van wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten in enkele scherp gedefinieerde

wetenschapsvelden nog altijd opwegen tegen de nadelen. Een weging die is verricht op de enige bruikbare schaal: de schaal van wat wij allen gezamenlijk wensen aan kennis van gezondheid en ziekte. Maar op die basis bouwt de commissie een aantal concrete en mijns inziens uiterst waardevolle aanbevelingen.

Het voorliggende advies levert daarmee het beste bewijs van de stelling dat het geregeld herijken van de wetenschappelijke praktijk van onderzoek met proefdieren cruciaal is. De commissie legt de vinger op een aanzienlijk aantal gevoelige plekken en doet concrete aanbevelingen. Aanbevelingen waarmee ook op korte termijn weer belangrijke verbeteringen kunnen worden gerealiseerd, die zullen leiden tot voortgaande verfijning van experimenten met apen en tot verdere verbetering van hun welzijn.

Het is mijn stellige overtuiging dat de verantwoordelijke bewindslieden met dit advies de beschikking krijgen over een belangrijk instrument voor de uitvoering van een ambitie die voor wetenschap, politiek en samenleving gelijk is: vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven met apen.

Hans Clevers
President KNAW

SAMENVATTING

De Europese wet- en regelgeving bepaalt dat experimenten met niet-humane primaten (NHP) niet zijn toegestaan, tenzij er overtuigende en dwingende redenen zijn vanuit wetenschappelijk of maatschappelijk belang. De commissie neemt deze bepaling als startpunt voor haar rapport. Het aantal dierproeven, in het bijzonder de proeven met niet-humane primaten (NHP), dient zo veel mogelijk gereduceerd te worden. Slechts indien belangrijke wetenschappelijke of maatschappelijke belangen dit vragen en alternatieven niet voorhanden zijn, kan overwogen worden om experimenten met NHP uit te voeren. De commissie is van oordeel dat er voor een beperkt aantal onderzoeksgebieden dierproeven met NHP noodzakelijk zijn. Experimenten met NHP worden nu in Nederland uitgevoerd voor onderzoek naar infectieziekten, zoals onder andere malaria, TBC, Aids/HIV en influenza, naar het immuunsysteem, naar neurocognitie en neurodegeneratieve aandoeningen en naar sociaal gedrag.

Conform het advies van de KNAW in 2001 is de huisvesting en verzorging van dieren op het BPRC (Biomedical Primate Research Centre) aanzienlijk verbeterd tot een niveau dat wereldwijd tot voorbeeld strekt. Tevens is het onderzoek met NHP in Nederland geconcentreerd op een beperkt aantal (viertal) plaatsen. De commissie adviseert om het BPRC te Rijswijk nog meer dan nu al het geval is een centrale rol te geven bij de verzorging van NHP en het toezicht op experimenten met NHP.

Het aantal experimenten met NHP, en daarmee ook het aantal dieren dat gehuisvest is, kan teruggebracht worden. Het BPRC heeft de opdracht een aanzienlijk deel van haar inkomsten voor de exploitatie van het centrum zelfstandig te verwerven. Enerzijds kan het aantal experimenten met NHP worden gereduceerd door het faciliterend onderzoek op het BPRC voor externe partijen geleidelijk te reduceren. Het wegvallen van inkomsten gerelateerd aan dit onderzoek met derden mag echter niet leiden tot een vermindering van de kwaliteit van zorg en huisvesting van NHP.

SUMMARY

EU legislation prohibits experiments involving non-human primates (NHPs) unless there are convincing and urgent reasons for such research in the interest of science or society. This position serves as the starting point for the committee's report. Every effort should be made to reduce the number of experiments involving animals, and in particular non-human primates (NHPs), to a minimum. Experiments involving NHPs should only be considered when they are urgently required in the interest of science or society, and when no suitable alternatives are available. The committee considers that experiments involving NHPs are necessary in a limited number of research areas. Such experiments are carried out in the Netherlands in research on infectious diseases (e.g. malaria, tuberculosis, Aids/HIV and influenza), the immune system, neurocognition and neurodegenerative disorders, and social behaviour.

In accordance with the Academy's advisory report of 2001, the accommodation and care given to animals housed at the Biomedical Primate Research Centre (BPRC) has been upgraded to such an extent that the BPRC now sets an example for such facilities around the world. In addition, research involving NHPs in the Netherlands is concentrated at a small number of centres (four in all). The committee recommends giving the BPRC in Rijswijk an even greater role in caring for NHPs and supervising experiments involving NHPs.

The number of experiments involving NHPs, and therefore the number of animals housed in the Netherlands, can be reduced. The BPRC is obliged to acquire a considerable portion of the revenues needed to operate the centre on its own. The number of experiments involving NHPs can be reduced by gradually cutting down on the research that the BPRC carries out in collaboration with external parties. However, the loss of income related to such a move should not lead to a decline in the quality of care for NHPs or their accommodation.

Verder kan het aantal experimenten met NHP worden teruggebracht door de nationale en internationale regelgeving met betrekking tot het toetsen van nieuwe geneesmiddelen op veiligheid en bijwerkingen op NHP aan te passen. De huidige regelgeving schrijft voor dat toelating van bepaalde categorieën geneesmiddelen, zoals monoclonale antistoffen, op de markt voor gebruik bij mensen pas is toegestaan, wanneer eventuele bijwerkingen op NHP onderzocht zijn. Recent onderzoek laat zien, dat deze toets op veiligheid en bijwerkingen veelal overbodig is. Aangezien dit type onderzoek in Nederland niet of nauwelijks plaatsvindt, zal het effect op de reductie van het aantal NHP proeven in Nederland gering zijn.

Om een goed beeld te krijgen van het belang van experimenten met NHP dienen de resultaten van onderzoek met NHP periodiek systematisch, objectief en onderling samenhangend geëvalueerd te worden. Dit zal de transparantie met betrekking tot het gebruik van NHP sterk bevorderen.

Er zijn diverse factoren die het zoeken naar alternatieven voor dierproeven belemmeren. Deze belemmeringen zijn deels van financiële aard door het gebrek aan subsidies voor onderzoek naar alternatieven. Een ander aspect betreft het feit dat het zoeken naar alternatieven niet altijd succesvol is. Hiermee samenhangend zijn er werkingen en bijwerkingen die niet kunnen worden voorspeld door *in vitro* waarnemingen, zodat vooralsnog proeven met levende dieren nodig zijn voor het veilig en accuraat bepalen van de therapeutische index tussen werking en bijwerking. Ook voor het verkrijgen van fundamenteel wetenschappelijk inzicht blijft het gebruik van proefdieren vooralsnog noodzakelijk. Slechts voor een beperkt aantal biomedische onderzoekingen met dieren zijn echter NHP nodig.

Further reductions in the number of experiments involving NHPs can be achieved by amending Dutch and international legislation on testing the safety and side-effects of new pharmaceuticals on NHPs. Current legislation dictates that certain categories of medicines, for example monoclonal antibodies, may only be marketed for human consumption if tests for potential side-effects have been carried out on NHPs. Recent research shows that testing for safety and side-effects is often superfluous, however. Since few if any tests of this kind take place in the Netherlands, amending this legislation will only lead to a minimal reduction in the number of NHP experiments carried out there.

In order to acquire a clear understanding of the importance of experiments involving NHPs, the results of such experiments must be evaluated systematically, objectively and as a group at regular intervals. This will greatly improve transparency concerning the use of NHPs.

There are various factors that obstruct the search for alternatives to animal testing. Some of these are financial in nature, owing to a lack of funding that supports research into alternatives. Another factor is that the quest for alternatives is not always successful. A related problem is that there are effects and side-effects that cannot be predicted by means of *in vitro* observations, making animal testing necessary for now in order to safely and accurately determine the therapeutic index between effect and side-effect. For the time being, animal testing will also remain necessary in basic research. However, only a small number of biomedical experiments involving animals require the use of NHPs.

INHOUD

VOORWOORD 4

SAMENVATTING 6

SUMMARY 7

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN 12

3. INLEIDING 15

Gebruik en regelgeving 15

Morele aspecten van proefdieronderzoek 17

Herkomst en huisvesting 18

Bestemming na afloop van experiment 19

Publieke verantwoording en transparantie over NHP-experimenten 19

4. OPDRACHT AAN DE COMMISSIE 21

5. GEVOLGDE WERKWIJZE 22

6. BEANTWOORDING VAN DE GESTELDE VRAGEN 23

7. INVENTARISATIE VAN BIOMEDISCH EN GEDRAGSONDERZOEK MET NIET-HUMANE PRIMATEN IN NEDERLAND 29
BPRC 29
Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam 30
Neurocognitie-onderzoek door het Nederlands Herseninstituut (NIN) en de Radboud Universiteit Nijmegen 32
8. RAPPORTAGE GESPREKKEN MET EXTERNE ORGANISATIES EN PERSONEN 34
9. REFERENTIES 35
10. ACHTERGRONDDOCUMENTEN 37

BIJLAGEN

- A. Adviesaanvraag 38
- B. KNAW-instellingsbesluit Commissie onderzoek non-humane primaten 40
- C. Geraadpleegde personen/instanties 42
- D. Aantallen NHP in de verschillende kennisinstellingen 43
- E. Gedetailleerd overzicht van dierproeven met NHP 45
- F. Brief van de Society for Neuroscience 57
- G. Brief van de Federation of European Neuroscience Societies 59
- H. Notitie Mw. van Lookeren Campagne 62
- I. Notitie van Stichting Proefdiervrij 65
- J. Verslag gesprek met EDEV 67
- K. Verslag gesprek met Mw. M. Kuil (Dierenbescherming) 71

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Conclusies

1. De commissie onderschrijft de Europese Richtlijn 2010/63/EU dat experimenten met NHP niet zijn toegestaan, tenzij er overtuigende en dwingende redenen zijn vanuit wetenschappelijk of maatschappelijk belang en alternatieven niet voorhanden zijn.
2. De commissie heeft, alle informatie afwegende, de overtuiging dat onderzoek met NHP, mits goed beargumenteerd en getoetst, aanvaardbaar en vooralsnog onmisbaar is.
3. Gelet op het onder 2 gestelde mag Nederland zich niet onttrekken aan dat onderzoek. De maatschappij maakt immers gebruik van de resultaten van dit onderzoek in de vorm van wetenschappelijk doorbraken die leiden tot nieuwe toepassingen bij de mens, zoals onder andere de ontwikkeling van doelmatige en veilige geneesmiddelen en vaccins. Bovendien biedt het 'exporteren' van dergelijk onderzoek geen garantie voor het in acht nemen van de 3 V's en de welzijnsnormen voor de dieren zoals die in Nederland worden nagestreefd. In Nederland zijn hoogwaardige expertise en uitstekende faciliteiten aanwezig voor onderzoek met NHP.
4. Sociaal gedrag is een belangrijk onderdeel van het gedrag van apen. De mogelijkheid tot sociale interacties is een cruciale welzijnscomponent voor apen. Ontbreken van sociale condities is een ernstige aantasting van welzijn. Het fundamenteel onderzoek naar sociaal gedrag heeft bijgedragen aan het ontwerp en de inrichting van de huidige sociale huisvesting van apen bij het BPRC.

5. Dieren die opgegroeid zijn onder omstandigheden met rijke sociale interacties lijken later beter bestand tegen de stressvolle omstandigheden die veel experimenten noodgedwongen met zich brengen. Het is ook te verwachten dat ze beter zullen 'presteren' in gecompliceerde neurocognitie experimenten.

Aanbevelingen

1. Alle NHP, die voor experimenten noodzakelijk worden geacht in Nederland, dienen betrokken te worden van het BPRC te Rijswijk. De typering en microbiologische status van deze dieren is goed bekend en zekerheid bestaat dat de dieren niet via wildvang verkregen zijn. Er dienen overtuigende argumenten te bestaan om van levering door BPRC af te wijken. Naar de mening van de commissie is het kostenargument geen overtuigend argument om dieren niet van het BPRC te betrekken.
2. De niet-humane primaatsoorten die gebruikt worden in Nederland zijn de resusaap, java-aap en marmoset. Er dienen, voor zover mogelijk, langetermijnafspraken te komen tussen kennisinstellingen en het BPRC over de looptijd van NHP-experimenten op de kennisinstellingen, zodat het BPRC een voldoende aantal resusapen, java-ape en marmosets kan fokken en leveren. Dit voorkomt onnodige aantallen dieren op voorraad bij het BPRC.
3. Alle medische handelingen met en het veterinaire toezicht op de gezondheid van NHP op het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam, de Radboud Universiteit te Nijmegen en het Erasmus MC te Rotterdam dienen zoveel mogelijk te worden gefaciliteerd door het BPRC, zodat de verzorging en behandeling volgens de beste en binnen Nederland uniforme criteria plaatsvinden. De betrokken partijen dienen daartoe afspraken te maken.
4. Gedeeltelijk terugbrengen van het aantal experimenten met NHP is mogelijk door reductie van een deel van het faciliterend onderzoek voor derden op het BPRC. Aangezien een dergelijke potentiële reductie van het aantal experimenten met NHP leidt tot wegvallen van externe inkomsten voor het BPRC, dient ervoor gezorgd te worden dat voldoende financiële middelen beschikbaar blijven voor de huisvesting en verzorging van NHP.
5. Overheidsrichtlijnen schrijven uitgebreide testen bij NHP voor van sommige biotechnologie producten op mogelijke bijwerkingen en veiligheid voordat het gebruik van deze middelen bij de mens is toegestaan. Recente studies hebben aangetoond dat een aantal van deze testen om uiteenlopende redenen retrospectief gezien weinig toegevoegde waarde hebben. De commissie onderschrijft dit en roept de overheid daarom op om deze richtlijnen aan te passen, waardoor op termijn een reductie van experimenten met NHP gerealiseerd kan worden. Het effect hiervan in

Nederland zal zeer beperkt zijn, omdat dit type onderzoek in Nederland nauwelijks voorkomt. Deze richtlijnen zijn vaak internationaal voorgeschreven. Derhalve beveelt de commissie de overheid aan om dit in internationaal verband te entameren.

6. Het neurocognitie-onderzoek in Amsterdam en Nijmegen dient nadrukkelijk op elkaar afgestemd te worden, zodat a) beter gebruik gemaakt kan worden van resultaten die verkregen worden op beide locaties, b) meer gebruik gemaakt zal worden van expertise op beide locaties en c) uitwisseling van technische en wetenschappelijke gegevens verbeterd wordt.
7. Er bestaat een overlap tussen het onderzoek dat plaatsvindt op het BPRC en op het Erasmus MC. Onderzocht dient te worden of dit onderzoek meer op elkaar afgestemd kan worden en of effectiever gebruik gemaakt kan worden van de faciliteiten die op beide plaatsen aanwezig zijn.
8. De belangrijke subsidiegevende instanties zoals NWO en ZonMW die betrokken zijn bij onderzoek met NHP dienen ook middelen beschikbaar te stellen om de resultaten van onderzoek met NHP van de laatste vijf à tien jaar systematisch, objectief en onderling samenhangend te evalueren, inclusief zogenaamde “negatieve” resultaten. Dergelijke onafhankelijk opgestelde systematische reviews dienen ook van tijd tot tijd te verschijnen van nog lopend onderzoek. Daarmee wordt inzicht verschaft in ontwikkelingen in vraagstellingen en onderzoekstechnieken met als doel de vraag te beantwoorden of de NHP nog steeds het enige en beste model is voor een bepaalde vraagstelling. Budgetten voor systematische reviews moeten in projectbegrotingen zijn opgenomen.
9. De organisaties, die betrokken zijn bij NHP-onderzoek, dienen regelmatig informatie over de voortgang en nieuwe ontwikkelingen te rapporteren aan de overheid en het brede publiek, met in het bijzonder een toelichting op het belang en de rol van NHP in het onderzoek. Deze informatie moet zijn weg vinden naar het brede publiek via de subsidiegevende instanties, ethische commissies en toezichhoudende instanties. De commissie voorziet hierin een rol voor het Nationaal Comité (NC) en de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Daarin kan de nieuwe *Wet op de Dierproeven* ondersteunend zijn door toetsing door de CCD.
10. Leidinggevend in onderzoek, overheden, bedrijfsleven en subsidiegevende instanties moeten onderzoek naar het ontwikkelen van alternatieven van dierexperimenteel onderzoek bevorderen en stimuleren waar dat, gezien de aard van het onderzoek, mogelijk is. Subsidie verlenende instanties dienen onderzoeksprogramma's gericht op alternatieven voor NHP-onderzoek uit te breiden.

3. INLEIDING

Aan de KNAW is eind augustus 2013 door de staatssecretaris van OCW (onder meer verantwoordelijk voor het BPRC – Biomedical Primate Research Centre – te Rijswijk), mede namens diens ambtgenoot van EZ (verantwoordelijk voor het dierproevenbeleid), gevraagd advies uit te brengen over het gebruik van niet-humane primaten (NHP) in het publiek gefinancierde onderzoek in Nederland (*bijlage A*). Dit naar aanleiding van vragen tijdens het Algemeen Overleg Dierproeven met de Vaste Commissie van Economische Zaken op 15 mei 2013.

Gebruik en regelgeving

De discussie met betrekking tot het gebruik van apen voor (bio)medisch onderzoek is niet nieuw.

In april 2001 is op verzoek van de toenmalige minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap door de KNAW een advies uitgebracht over het gebruik van apen voor biomedisch onderzoek [9]. Naar aanleiding van dit advies is toen onder andere besloten tot de afbouw van alle onderzoek met chimpansees in Nederland. In goed overleg met alle betrokkenen is aan dit besluit uitvoering gegeven. In dat rapport werd ook de noodzaak van het gebruik van niet-humane primaten benadrukt voor een beperkt aantal onderzoeksgebieden, waar alternatieven om uiteenlopende redenen niet voorhanden waren. Als gevolg daarvan zijn belangrijke stappen genomen om het aantal NHP dat bij proefdierexperimenten betrokken is zoveel mogelijk te reduceren. Tevens zijn de leefomstandigheden en huisvesting van NHP, die voor onderzoek gebruikt worden, aanzienlijk verbeterd.

Als vervolg op dit advies is in 2002 een *expert meeting* gehouden door de KNAW waarover separaat gerapporteerd werd [10]. Uit die expert meeting werd toen geconcludeerd dat het gebruik van NHP nog steeds noodzakelijk was om de voortgang van fundamenteel en toegepast onderzoek ten behoeve van de mens op zinvolle wijze

voort te kunnen zetten op de onderzoeksgebieden Aids, Malaria, Tuberculose, Transplantatie en afstoting, Multiple Sclerose en de ziekte van Parkinson.

Het kabinet heeft bij monde van de minister van OCW de aanbevelingen van de KNAW *grosso modo* overgenomen en daaraan toegevoegd dat het aantal proeven in Nederland zo veel mogelijk dient te worden teruggebracht. Tevens heeft de minister van OCW toegezegd het zoeken naar alternatieven voor dierproeven te blijven stimuleren.

Op 25 september 2007 heeft het Europees Parlement een verklaring [4] aangenomen waarin de Europese Commissie wordt gevraagd het gebruik van mensapen (chimpansees en gorilla's) en wildgevangen niet-humane primaten te verbieden. Bovendien werd aan de Europese Commissie gevraagd een tijdpad aan te geven waarbinnen het gebruik van apen voor wetenschappelijk onderzoek wordt vervangen door alternatieven. Op basis van die vragen heeft de Europese Commissie aan de *Scientific Committee on Health and Environmental Risks* (SCHER) het verzoek gedaan een wetenschappelijke analyse te leveren van 'the need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices'[7]. Het rapport met daarin de nodige aanbevelingen is op 13 januari 2009 aangenomen door het Europees parlement. De resultaten van deze aanbevelingen zijn verwerkt in overweging 17 van de nieuwe EU richtlijn uit 2010 (2010/63/EU) [6]:

Bij de huidige stand van de wetenschappelijke kennis is het gebruik van niet-menselijke primaten in wetenschappelijke procedures in het biomedisch onderzoek nog steeds noodzakelijk. Bij het gebruik van niet-menselijke primaten in wetenschappelijke procedures doen zich, wegens de genetische verwantschap van deze dieren met de mens en hun sterk ontwikkelde sociale repertoire, specifieke ethische en praktische problemen voor inzake het tegemoetkomen aan hun ethologische, ecologische en sociale behoeften in een laboratoriumomgeving. Bovendien is het gebruik van niet-menselijke primaten een punt van buitengewone zorg bij het publiek. Om deze redenen mag het gebruik van niet-menselijke primaten alleen worden toegestaan op essentiële biomedische gebieden ten bate van de mens, mits daarvoor nog geen alternatieve vervangingsmethoden beschikbaar zijn. Hun gebruik mag alleen worden toegestaan voor fundamenteel onderzoek, het behoud van de betrokken niet-menselijke primatensoorten, of wanneer de werkzaamheden, inclusief xenotransplantatie, verband houden met mogelijk levensbedreigende aandoeningen bij de mens of met gevallen die wezenlijke gevolgen hebben voor het dagelijkse functioneren van mensen, bijvoorbeeld gezondheidsondermijnende aandoeningen.

Omdat het onderzoeksveld zich sinds 2002 snel ontwikkeld heeft, heeft de in 2013 ingestelde KNAW-commissie een inventarisatie gemaakt om te toetsen of de conclusies in het KNAW-rapport van 2003 [10] nog onverkort van toepassing zijn. De commissie heeft zich met name gericht op de vraag of voor de genoemde onderzoeksgebieden (en eventueel nieuwe onderzoeksgebieden) het gebruik van NHP nog steeds noodzakelijk geacht wordt. Hierbij heeft de commissie zich beperkt tot de onderzoeksactiviteiten in Nederland.

Morele aspecten van proefdieronderzoek

Het gebruik van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek heeft altijd al aanleiding gegeven tot discussie. De inzet van proefdieren leidt vaak tot emotionele discussies, waarbij wetenschappelijke argumenten, ethische overwegingen en emoties door elkaar spelen. Vanuit het standpunt dat biomedisch onderzoek van groot belang is voor het welzijn van de mens, accepteren diverse partijen dat onderzoek met dieren noodzakelijk is, met de restrictie dat het welzijn van de dieren zo min mogelijk wordt geschaad. Tegenstanders trekken de noodzaak en de resultaten van deze experimenten in twijfel of zijn zelfs principieel tegen het gebruik van proefdieren.

Het gebruik van niet-humane primaten leidt tot discussies over de vraag of mensen deze diersoorten wel mogen gebruiken voor onderzoek. De meest gebruikte soorten zijn makaken (Oude Wereldapen) en marmosets (Nieuwe Wereldapen) die voor het gebruik in onderzoek worden gefokt. De evolutionaire verwantschap van NHP met de mens maakt deze diersoorten interessant en relevant voor onderzoek. Vanwege anatomische, fysiologische en neurologische gelijkenissen met de mens worden niet-humane primaten ingezet in fundamenteel en toegepast biomedisch onderzoek. Tegelijkertijd ontstaat door de verwantschap en die gelijkenissen met de mens *het dilemma* of niet-humane primaten wel gebruikt mogen worden voor onderzoek. Immers op basis van die veronderstelde gelijkenissen vinden mensen en maatschappelijke groeperingen dat het gebruik van niet-humane primaten niet acceptabel is, omdat deze dieren in dezelfde mate zouden kunnen lijden als mensen [1,16]. De rechtvaardiging voor het gebruik van NHP daarentegen vindt zijn basis in de overweging dat met het gebruik van een beperkt aantal NHP meer schade bij de mens, in aantal personen en in ernst van de aandoeningen, wordt voorkomen. Deze overweging is gebaseerd op het ethische en medische principe ‘veroorzaak zo min mogelijk schade’ (16).

Proefdiergebruik vraagt om een morele en een wetenschappelijke afweging. Daarbij is het allereerst van belang te kijken welke houding mensen aannemen ten aanzien van andere mensen en dieren. Intuïtief plaatst een meerderheid de mens boven het dier en rechtvaardigt men daarmee het gebruik van dieren ten behoeve van de mens, zoals het proefdiergebruik. Onderzoek laat zien dat in de Westerse samenleving in toenemende mate de positie van dieren gelijkwaardig wordt gevonden aan die van mensen [3]. Bij de beoordeling van de noodzaak voor een experiment zullen de veronderstelde baten van het onderzoek ten behoeve van de mens dan afgewogen moeten worden tegenover de mate van ongerief dat de dieren wordt aangedaan. De wetgever heeft deze procedure vastgelegd in de *Wet op de Dierproeven* (WOD).

Door de hoger ontwikkelde cognitieve vermogens van niet-humane primaten is het aannemelijk dat zij meer dan andere proefdieren ongerief ervaren en kunnen lijden. Daarnaast is de mate van zelfbewustzijn, die aan niet-humane primaten wordt toegekend, niet alleen van belang voor de mate van ongerief die de dieren ervaren, maar ook in hoeverre deze dieren kunnen anticiperen en reflecteren op ongerief.

Hoewel aan NHP vaak cognitieve vermogens worden toegeschreven die hoger zijn dan die van andere diersoorten en ze daarom dichterbij de mens, moet dit argument zorgvuldig en genuanceerd gebruikt worden. In sommige opzichten staan de cognitieve vaardigheden van NHP dichterbij die van de mens, maar het gaat te ver om te stellen dat de cognitieve vaardigheden van NHP die van alle andere ('lagere') dieren overtreft. Sommige andere diersoorten zijn superieur aan NHP in het ontwerp en gebruik van gereedschappen (de Nieuw-Caledonische kraai), of in vocale communicatie (zangvogels). Andere diersoorten hebben een navigatiesysteem dat niet vergelijkbaar is met dat van de mens, maar wel vele malen geavanceerder (echolocatie in de vleermuis). De reden voor het gebruik van NHP voor onderzoek is dan ook veeleer gebaseerd op de sterke overeenkomst tussen mens en NHP in bouw en organisatie van het brein en het immuunsysteem. Om deze redenen is het NHP model in veel gevallen het beste model; maar dat is niet zo omdat NHP in alle opzichten hoger op een imaginaire evolutionaire ladder staat dan andere diersoorten.

Herkomst en huisvesting

Bij de beoordeling van het ongerief voor de dieren spelen naast het ongerief gerelateerd aan het experiment ook een aantal andere factoren een rol. Een belangrijke factor betreft de toelevering van de niet-humane primaten. In de Europese Unie wordt het gebruik van wildgevangen niet-humane primaten verboden [6]. Dit is niet alleen gedaan om dat dieren die in het wild zijn gevangen meer stress ondervinden in de voor hen onbekende laboratorium omgeving en om levende kolonies te beschermen, maar ook om de stress bij het vangen van de dieren te vermijden. Daarnaast speelt het ongerief bij het transport van dieren. Het transport van dieren dient zoveel mogelijk vermeden te worden en indien noodzakelijk, dient de minst belastende vorm van transport gekozen te worden. Daarnaast moeten hoge eisen worden gesteld aan de huisvesting en verzorging om het ongerief zo gering mogelijk te laten zijn. Om deze redenen is het van groot belang dat de herkomst van alle NHP, die in Nederland gebruikt worden voor dierexperimenten, bekend is zodat wildvang en onnodig internationaal transport uitgesloten zijn. Voor de dieren, die betrokken worden vanuit het BPRC, is dat zeker het geval.

Alle niet-humane primaten, die in Nederland voor onderzoek gebruikt worden, moeten volgens de nieuwe Europese richtlijn in gevangenschap gefokt zijn en op termijn voldoen aan de zogenaamde F2-regel. Het BPRC voldoet als een van de weinige Europese instituten volledig aan die bepaling met betrekking tot de F2 generatie. In de laatste tien jaar is er door de verschillende onderzoeksgroepen en het BPRC, gesteund door de overheid en andere organisaties, aanzienlijk geïnvesteerd in verbetering van de huisvesting en verzorging van de apen. Voor dieren in experiment is, gegeven de meestal beperkte ruimte en mogelijkheid voor met name sociaal gedrag, het ongerief echter nog steeds aanwezig. Het BPRC probeert dergelijke vormen van ongerief te verminderen door de dieren te trainen en zoveel mogelijk sociaal te huisvesten.

Bestemming na afloop van experiment

In de discussie over het gebruik van niet-humane primaten neemt het doden van deze dieren tijdens of na een experiment een aparte plaats in. Soms is het doden van een dier noodzakelijk voor pathologisch of fysiologisch onderzoek. Als het dier na afloop van een experiment in goede gezondheid is, is terugplaatsen in een kolonie een goede optie mits de dieren sociaal goed inpasbaar zijn. In veel gevallen zal het dier na afloop van een experiment redelijk gezond zijn, maar spelen er andere argumenten om een dier niet terug te plaatsen in een kolonie, dan wel om het dier toch te doden omdat hersteloperaties, die voor terugplaatsing in een kolonie noodzakelijk zijn, additioneel leed zouden veroorzaken. In het licht van de al eerder beschreven hogere psychologische en sociale complexiteit van NHP is het daarbij van belang om in te schatten in hoeverre de dieren door hun leven en gebruik als proefdier hiervan blijvende schade hebben opgelopen. Het doden van NHP zal in toenemende mate vragen om een morele afweging naar de schade die het dier wordt aangedaan, ook wanneer het dier snel en pijnloos wordt gedood. Bepalend voor deze afweging is de balans tussen enerzijds de wijze waarop het concept schade in termen van het ontzeggen van toekomstig welzijn door het doden van NHP wordt gedefinieerd [2] en anderzijds het vermijden van toekomstig ongerief. De *WOD* bepaalt dat de vergunninghouder verantwoordelijk is en blijft voor de dieren in een dierproef. Eindpuntbepalingen dienen daarbij uitermate zorgvuldig te gebeuren.

Publieke verantwoording en transparantie over NHP-experimenten

Van onderzoekers wordt verwacht dat zij het nut en de mogelijke bijdrage van het experiment voor de mens op overtuigende wijze aannemelijk maken. Zoals eerder aangegeven betwijfelen tegenstanders van het gebruik van niet-humane primaten het nut van de inzet van deze proefdieren. Daarbij komen twee argumenten naar voren. Enerzijds geeft men aan dat eerder onderzoek maar heel beperkt heeft geleid tot meer inzicht in de veronderstelde biomedische processen en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen van aandoeningen bij de mens. Inherent aan onderzoek doen is echter het gegeven dat er gezocht wordt naar nieuwe inzichten en mogelijkheden. Dan is het op voorhand niet precies in te schatten in hoeverre de voorgestelde dierexperimenten succesvol zullen zijn. Evaluatie achteraf kan dat inzicht wel verschaffen. Systematische reviews waarin getoetst wordt welke resultaten geboekt zijn met NHP experimenten zijn zeldzaam. Anderzijds noemen tegenstanders dat ten onrechte niet-humane primaten ingezet worden daar waar het doel van het onderzoek ook bereikt zou kunnen worden met de inzet van 'lagere' diersoorten of door het onderzoek uit te voeren met in-vitro experimenten of op moleculair niveau en daarmee helemaal af te zien van het gebruik van proefdieren.

Uit onderzoek blijkt dat er onder de bevolking meer draagvlak is voor toegepast biomedisch onderzoek dan voor fundamenteel biomedisch onderzoek. Er wordt

daarbij een scherpe scheidslijn getrokken tussen enerzijds het fundamenteel onderzoek en anderzijds het (biomedisch en klinisch) toegepaste onderzoek. Onderzoekers geven daarentegen aan dat fundamenteel en toegepast onderzoek in elkaars verlengde liggen en derhalve niet zonder elkaar kunnen. Als ander argument voor het gebruik van niet-humane primaten wordt aangegeven dat het gebruik in onderzoek van slechts een beperkt aantal dieren van groot biomedisch belang is voor miljoenen mensen. De discussie over het nut en noodzaak van experimenten met NHP zou inhoudelijk veel beter gevoerd kunnen worden, indien transparant wordt gemaakt welke wetenschappelijke en maatschappelijke resultaten geboekt zijn. Een systematisch review waarin de resultaten van onderzoek met NHP van de laatste vijf à tien jaar systematisch, objectief en onderling samenhangend worden afgezet tegen de verwachtingen en hypothesen, die geformuleerd werden zijn bij het ontwerp van het onderzoek, zou deze transparantie bevorderen.

Het aantal onderzoeksinstellingen in Nederland dat NHP in dierproeven gebruikt is de afgelopen jaren in het kader van centralisatie beperkt (thans vier instellingen) terwijl ook het aantal dierproeven met niet-humane primaten voor onderzoek sinds 1995 sterk is afgenomen. Het aantal dierproeven met NHP bedraagt thans 350-400 per jaar (zie bijlage D).

Het gebruik van proefdieren wordt nationaal en internationaal gereguleerd door wet- en regelgeving. De *Wet op de Dierproeven* gaat uit van het *nee, tenzij*-principe. Dit uitgangspunt is onlangs nog eens benadrukt en aangescherpt in de brief van de staatssecretaris van Economische Zaken aan de Tweede Kamer [17]. De wet vraagt van de onderzoekers een overtuigende motivatie voor de noodzaak van dierexperimenten en vraagt van beoordelaars een morele afweging of het gebruik van dieren voor een bepaald doel te rechtvaardigen is. Bovendien eist de wet dat er invulling wordt gegeven aan de 3 V's (vervanging, vermindering en verfijning). Hier ligt nadrukkelijk een rol voor de onderzoekers, kennisinstellingen en subsidie gevende instanties. Het gebruik van niet-humane primaten neemt daarin een bijzondere plaats in. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) ziet toe op naleving van de richtlijnen.

4. OPDRACHT AAN DE COMMISSIE

In de adviesaanvraag werden in het bijzonder een drietal vragen gesteld:

1. Bestaat nog steeds de noodzaak tot het doen van onderzoek met gebruikmaking van niet-humane primaten of zijn reeds voldoende alternatieven aanwezig? Indien de noodzaak nog aanwezig is, waarop is die dan gebaseerd? Is er aanleiding om het aantal dierproeven met niet-humane primaten te verlagen of in andere zin aan te passen, en zo ja, kunt u dat toelichten en aangeven welke aanpassingen u mogelijk acht? *(Het tweede deel van deze vraag was in de oorspronkelijke opdracht onderdeel van vraag 2; de commissie geeft de voorkeur aan deze volgorde)*
2. Is er aanleiding om het aantal niet-humane primaten dat gehouden wordt in (fok)voorraden in Nederland bij publiek gefinancierde instellingen te verlagen of in andere zin aan te passen. Daarbij wordt de KNAW ook gevraagd te kijken naar de omvang van de (fok)voorraden in relatie tot het aantal noodzakelijk uit te voeren dierproeven.
3. Ziet u mogelijkheden voor verbetering van de organisatie van het publiek gefinancierde onderzoek in Nederland waarbij gebruik gemaakt wordt van niet-humane primaten, waarbij het welzijn van de dieren verbeterd wordt en de betrokken instellingen er geen financieel nadeel van ondervinden?

De KNAW heeft ter voorbereiding van bedoeld advies een ‘Commissie onderzoek non-humane primaten’ ingesteld (zie bijlage B).

5. GEVOLGDE WERKWIJZE

Ter beantwoording van de aan de commissie voorgelegde vragen is een inventarisatie gemaakt van al het onderzoek in Nederland waarbij niet-humane primaten (NHP) worden ingezet. De commissie heeft gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van de onderzoekers en instellingen die met NHP werken, met deskundigen die niet (meer) rechtstreeks bij het onderzoek zijn betrokken en met vertegenwoordigers van maatschappelijke groeperingen die meer of minder kritisch staan tegenover het gebruik van NHP voor onderzoeksdoeleinden (zie bijlage C). Leden van de commissie hebben tevens bezoeken gebracht aan de verschillende onderzoeksfaciliteiten. Uit de verzamelde informatie heeft de commissie zich een mening gevormd, die is neergelegd in de onderstaande antwoorden op de drie vragen en in de conclusies, c.q. aanbevelingen.

6. BEANTWOORDING VAN DE GESTELDE VRAGEN

Antwoord vraag 1. *Bestaat nog steeds de noodzaak voor onderzoek met NHP en is er aanleiding om het aantal dierproeven met niet-humane primaten te verlagen?*

De commissie onderschrijft de wetgeving dat experimenten met NHP niet zijn toegestaan, tenzij er overtuigende en dwingende redenen zijn vanuit wetenschappelijk of maatschappelijk belang. Voor een beperkt aantal onderzoeksgebieden kunnen belangrijke wetenschappelijke en/of maatschappelijke vragen slechts beantwoord worden door het gebruik van NHP.

Voor de beantwoording van deze vragen dient onderscheid gemaakt te worden tussen het onderzoek naar infectieziekten en ziekten van het immuunsysteem (Erasmus MC en BPRC) en het neurocognitie-onderzoek (NIN en RU Nijmegen).

Uit de inventarisatie van onderzoek aan infectieziekten (o.a. aids, TBC, mazelen, malaria) blijkt dat NHP veelal de beste, zo niet de enig bruikbare ziektemodellen zijn vanwege de gelijkenis met de mens voor wat betreft besmetting, ziekteverloop, en reacties van het immuunsysteem. Dat maakt het mogelijk de pathofysiologie van de ziekte te bestuderen en geneesmiddelen te ontwikkelen. Die geneesmiddelen worden in laatste instantie veelal getest in NHP op effectiviteit en veiligheid.

Noodzaak van NHP-gebruik bij het ontwikkelen en testen van geneesmiddelen

Kort samengevat worden NHP gebruikt voor drie doeleinden: i) voor het beantwoorden van belangrijke wetenschappelijke vragen, ii) voor onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen en medische behandelingen en de effectiviteit van deze middelen en behandelingen en iii) als model om de veiligheid en eventuele bijwerkingen van

geneesmiddelen te onderzoeken. De commissie onderschrijft de noodzaak van het gebruik van NHP voor de eerste twee doeleinden. Kanttekeningen moeten geplaatst worden bij het nut voor testen op veiligheid en bijwerkingen bij de ontwikkeling van nieuwe biologische geneesmiddelen en bij de wettelijk voorgeschreven veiligheidstesten van deze nieuwe biologische geneesmiddelen [11,12,13]. Deze veiligheidstesten zijn thans wettelijk verplicht volgens internationaal geldende richtlijnen als een fabrikant toelating wil van zijn product op de markt als geneesmiddel [8]. Uit de genoemde recente studies blijkt echter dat het gebruik van NHP met betrekking tot deze specifieke groep van geneesmiddelen voor de ontwikkeling, de studie naar bijwerkingen en veiligheid slechts een beperkte bijdrage levert. Bij NHP treedt slechts een deel van de effecten op die bij de mens optreden, en als de effecten dezelfde waren dan bleken die vrijwel altijd het gevolg van het farmacodynamische effect. Deze effecten bij de mens waren derhalve ook zonder experimenten met NHP voorspelbaar. De conclusie is dat deze wettelijk voorgeschreven NHP-studies weinig toevoegen en overbodig zijn bij het vaststellen van de veiligheid van biologische medicijnen.

In de genoemde studies is ook gekeken naar de voorspellende waarde van een antistofreactie bij NHP voor de immunogeniteit van de producten in de mens. In sommige publicaties wordt gesteld dat resultaten bij NHP het beste voorspellen of patiënten tijdens hun behandeling een immuunreactie zullen krijgen. Maar ook dat blijkt slechts beperkt te onderbouwen, ook als gecorrigeerd wordt voor eventuele speciesverschillen in reactie en testen.

De les die uit deze waarnemingen getrokken moet worden is: alvorens besloten wordt NHP in te zetten bij veiligheidstesten van biologische geneesmiddelen moet terdege overwogen worden, aan de hand van studies zoals genoemd, of deze testen niet beter achterwege kunnen blijven. Het zou een besparing van het gebruik van NHP kunnen betekenen, waarbij opgemerkt moet worden dat het testen op veiligheid en bijwerkingen in Nederland niet veel gebeurt, zodat een eventuele reductie van het aantal NHP-experimenten in Nederland zeer gering zal zijn. Bovenstaande vereist een aanpassing van de voorgeschreven nationale en internationale wettelijke procedures. Om dit mogelijk te maken zullen gemeenschappelijke maatregelen op internationaal niveau noodzakelijk zijn. De commissie roept de overheid op om op korte termijn de eerste stappen hierin te zetten. De commissie ondersteunt hiermee het standpunt van de staatssecretaris van Economische Zaken, zoals uiteengezet in haar brief van 28 februari jl. [17] om het aantal dierproeven met NHP op deze wijze substantieel te reduceren.

Neurocognitie-onderzoek

Vooruitgang in de neurowetenschappen in fundamentele, technologische en toegepaste richtingen is nu en ook in de nabije toekomst nog steeds afhankelijk van onderzoek met NHP. Voor dit onderzoek maken neurowetenschappers zoveel als mogelijk gebruik van alternatieven zoals al dan niet genetisch gemodificeerde muizen en ratten. NHP onderscheiden zich door de cognitieve vermogens, zoals onder andere aandacht,

anticipatie, het nemen van beslissingen in complexe situaties en oog-hand coördinatie, die niet in die mate aanwezig zijn bij 'lagere' dieren, en vanwege de overeenkomstige bouw en organisatie van de hersenen t.o.v. de mens. Daardoor blijft onderzoek met NHP cruciaal voor de validatie van invasieve en niet-invasieve methodes ter genezing van hersenaandoeningen bij mensen, en voor het verkrijgen van hoge-resolutie kennis over de werking van de hersenen. Dergelijke kennis is noodzakelijk voor de vorming van wetenschappelijke inzichten die direct of indirect leiden tot toepassingen die uiteindelijk van groot belang zijn voor grote groepen patiënten met hersenziekten of hersenbeschadigingen.

Het is moeilijk voorspelbaar of het gebruik van NHP in neurocognitie-onderzoek in de toekomst toe of af zal nemen. De introductie van nieuwe technieken, zoals bijvoorbeeld optogenetica, zou een toename kunnen inhouden, maar zou door vervanging van andere technieken ook kunnen leiden tot een afname. Een verdergaande verbetering van de resolutie van scanning en imaging technieken maken in de toekomst wellicht meer dan nu niet-invasief onderzoek in de mens mogelijk waarvoor nu nog NHP gebruikt worden. Daarom zou de verbetering van scanning en imaging technieken op termijn tot een vermindering van het aantal proeven met NHP kunnen leiden. De introductie van meer niet-invasieve onderzoeksmethoden verdient aanbeveling. Deze bevindingen zijn in lijn met recente adviezen van gezaghebbende buitenlandse instanties [5, 16; zie ook bijlagen F en G].

Antwoord vraag 2. *Is er aanleiding om het aantal niet-humane primaten dat gehouden wordt in (fok)voorraden bij publiek gefinancierde instellingen te verlagen?*

Voor een overzicht van het aantal aanwezige NHP per instelling, en het aantal uitgevoerde experimenten in de afgelopen periode, zie bijlage D.

Met uitzondering van het BPRC worden in geen van de kennisinstellingen waar NHP voor onderzoek worden gebruikt (fok)voorraden aangehouden in Nederland. Wijzigingen in onderzoeksprogramma's, het beschikbaar komen van alternatieven of wijzigingen in de wettelijke voorschriften voor veiligheidseisen voor nieuw ontwikkelde geneesmiddelen zijn vooralsnog de belangrijkste factoren die het fokken en het gebruik van NHP voor onderzoek kunnen verminderen.

In Europa is het gebruik van wildgevangen niet-humane primaten verboden [6]. Van geïmporteerde NHP is de herkomst niet altijd duidelijk, hetgeen in belangrijke mate te maken heeft met onduidelijkheden in de definitie van "wildvang". Tevens ervaren de dieren ongerief bij internationaal transport. Om deze redenen is het van groot belang dat de herkomst van alle NHP die in Nederland gebruikt worden voor experimenten bekend is, zodat wildvang en onnodig ongerief bij (internationaal) transport uitgesloten zijn. Daarom adviseert de commissie om onderzoekers te verplichten om alle NHP te betrekken van het BPRC. Slechts indien dwingende redenen aanwezig zijn, kan hiervan worden afgeweken. Bovendien adviseert de commissie om alle medische

handelingen met en de veterinaire zorg ten behoeve van de gezondheid van NHP op het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam, de Radboud Universiteit te Nijmegen en het Erasmus MC te Rotterdam te laten coördineren vanuit het BPRC, zodat de verzorging en behandeling volgens de beste en binnen Nederland uniforme criteria (standaardisatie) plaats kunnen vinden.

Om het aantal dieren in gevangenschap zoveel mogelijk te beperken, is het van belang dat de fok van dieren beperkt blijft tot de populatie, die nodig is om een gezonde genetisch heterogene groep te waarborgen en om voldoende dieren beschikbaar te hebben voor experimenten. De commissie gaat ervan uit dat ook in de komende jaren op beperkte schaal NHP onderzoek nodig zal blijven. In die situatie is het van belang dat er lange termijn afspraken gemaakt worden tussen het BPRC en de onderzoeksinstituten, die gebruik maken van NHP, zodat er voldoende resusapen, java-apen en marmosets geleverd kunnen worden bij een minimale populatie. Het is van belang er op te wijzen dat het BPRC beschikt over een populatie van resus- en java-apen met zeer goed gekarakteriseerde genotypen van het *major histocompatibility complex* (MHC, een accuraat genetisch diversiteits systeem vergelijkbaar met het HLA systeem bij de mens), dat een grote rol speelt in weerstand van NHP tegen infectieziekten en in de gevoeligheid voor auto-immuun ziekten. Deze unieke kennis is in het recente verleden door het BPRC met succes ingezet voor een beter begrip van de weerstand tegen aids veroorzakende retrovirussen en voor een beter begrip van ziekten met kenmerken van inflammatoire dysregulatie zoals multiple sclerose. Het is van groot belang dat deze genetische diversiteit in de diverse apen kolonies voldoende op peil blijft teneinde de situatie bij eveneens heterogene populaties van mensen voldoende te kunnen reflecteren.

Het aantal NHP op het BPRC en een mogelijke reductie van dit aantal behoeft verdere toelichting. In 2001 waren er op het BPRC ca. 1600 dieren gehuisvest: chimpansees, java-apen, resusapen, Lisztapen en marmosets. Dit aantal is in de loop der jaren teruggebracht tot een totaal van ca. 1300 resusapen, java-apen en marmosets. In 2009 zijn er ca. 200 java-apen van de Universiteit Utrecht bijgekomen, waardoor er nu op het BPRC ongeveer 1500 apen gehuisvest zijn. De populatie java-apen uit Utrecht vormt al sinds decennia een stabiele kolonie die vrijwel uitsluitend voor observationeel (niet invasief) gedragsonderzoek en -onderwijs wordt gebruikt.

Apen die ingezet worden voor biomedisch onderzoek zijn meestal ouder dan 3-4 jaar. Dat betekent dat de fokkolonies bestaan uit ouderdieren, die niet voor gebruik in onderzoek in aanmerking komen, opgroeiende jongen en daarnaast een beperkte voorraad dieren voor onderzoek.

Het opbouwen van een stabiele sociale structuur is van essentieel belang voor het welzijn van NHP. Ook daarvoor zijn groepen van een bepaalde minimale omvang noodzakelijk. Een fokkolonie dient een minimale omvang te behouden om voldoende dieren van een bepaalde leeftijd/gewicht te hebben om op een verantwoorde wijze experimenten te kunnen uitvoeren, de genetische heterogeniteit op langere termijn te handhaven en inteelt te voorkomen en om de verschillende leefgroepen te handhaven met een stabiele sociale structuur.

Omdat het BPRC geacht wordt een aanzienlijk deel van haar financiële middelen extern te verwerven, is de instelling genoodzaakt ook onderzoek uit te voeren in alliantie met derden. Het aantal experimenten met NHP kan worden gereduceerd door het terugbrengen van de omvang van dit onderzoek met derden. Dit kan echter slechts geschieden indien de wegvallende externe middelen worden gecompenseerd zodat een gezonde exploitatie van het BPRC mogelijk blijft en de hoge kwaliteit van huisvesting en verzorging van de dieren niet in het geding komt.

Antwoord vraag 3. *Ziet u mogelijkheden voor verbetering van de organisatie van het publiek gefinancierde onderzoek met NHP, waarbij het welzijn van de dieren verbeterd wordt en de betrokken instellingen er geen financieel nadeel van ondervinden?*

Het BPRC kan beschouwd worden als een mondiaal hoogwaardig expertise centrum voor NHP in Nederland. Hoewel de kennis van verzorging en huisvesting binnen de andere instellingen ruim voldoende is verdient het toch aanbeveling het BPRC een coördinerende functie toe te kennen ten aanzien van alle aspecten van het houden en verzorgen van de NHP, inclusief de veterinaire verzorging, binnen de drie andere instellingen.

De aanbevelingen van de KNAW-commissie uit 2001 om de leefomstandigheden van de dieren op het BPRC te verbeteren zijn adequaat opgevolgd. De huisvesting en leefomstandigheden van de dieren op het BPRC behoren internationaal tot de beste. De omstandigheden waaronder de fokkolonies op het BPRC gehouden worden en hun verzorging zijn uitstekend, dankzij doelmatige en efficiënte overheidsinvesteringen. De omstandigheden voor de dieren in experiment in alle instellingen voldoen ruimschoots aan de Europese richtlijnen, maar zijn minder van kwaliteit in vergelijking met de omstandigheden in de fokkolonies: beperkte ruimte, huisvesting in groepen van maximaal drie dieren, weinig gevarieerde sociale interacties. Dat is helaas onontkoombaar gezien de aard van het onderzoek met NHP.

Het is overigens om een aantal redenen niet wenselijk al het NHP-onderzoek te concentreren op het BPRC. De hersenonderzoekers die gebruik maken van NHP gebruiken ook alternatieven, zoals beeldvormende methoden bij humane proefpersonen en elektrofysiologie bij knaagdieren. Ook is kostbare hoogwaardige apparatuur zoals MRI scanners niet aanwezig op het BPRC. Bovendien is het NHP-onderzoek in Nederland ingebed in onderzoeksinstituten waarbinnen een breed scala van onderzoeksmethodieken en expertise is samengebundeld. De onderzoekers hebben daarnaast nauwe samenwerking met klinische partners, waarbij de inzichten uit het NHP onderzoek en uit de klinische praktijk zoveel mogelijk worden geïntegreerd. In Nijmegen betreft dit de inbedding in het Donders-instituut. Het Nederlands Herseninstituut heeft nauwe samenwerking met het AMC en het VU Medisch Centrum. Het Erasmus MC verricht ook veel infectieziekten onderzoek bij de mens en bij andere diersoorten en beschikt daarmee over een zeer uitgebreide hoogwaardige infrastructuur voor infectieziekten onderzoek. Centralisatie van het NHP onderzoek op één

plaats in Nederland zou het gebruik van alternatieven voor het NHP onderzoek (voor die vragen waarvoor alternatieven bestaan) bemoeilijken, de klinische interactie op raakgebieden beperken, en is daarom onwenselijk.

Er bestaat een aanzienlijke overlap in het onderzoek naar infectieziekten en virologische aandoeningen op het BPRC en het Erasmus MC. Onderzocht dient te worden of dit onderzoek meer op elkaar afgestemd kan worden en of effectiever gezamenlijk gebruik gemaakt kan worden van de faciliteiten op beide plaatsen.

Ten slotte adviseert de commissie om de fok en voorraad van NHP in Nederland bij het BPRC te beleggen en om de samenwerking tussen alle vier betrokken partijen te bevorderen.

7. INVENTARISATIE VAN BIOMEDISCH EN GEDRAGSONDERZOEK MET NIET-HUMANE PRIMATEN IN NEDERLAND

Onderzoek met gebruikmaking van NHP vindt thans op vier locaties in Nederland plaats:

- Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk
- Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam
- Nederlands Herseninstituut (NIN-KNAW) te Amsterdam
- Radboud Universiteit Nijmegen

Hieronder volgt een overzicht van het onderzoek dat in genoemde instellingen wordt uitgevoerd. Een meer gedetailleerd overzicht is bijgevoegd als bijlage E.

BPRC

Naast een groot aantal *in vitro* en *in silico* technieken zijn voor het ontwikkelen van veilige behandelingen van een groot aantal ziekten bij de mens verschillende proefdiermodellen nog altijd noodzakelijk. Proefdieren zijn met name onontbeerlijk in die gevallen waar complexe fysiologische en immunologische reacties een belangrijke rol spelen. Afhankelijk van de vraagstelling wordt bepaald of er een diermodel nodig is en wat het meeste geschikte model is. Met de voortschrijdende kennis omtrent immunologie en fysiologie en de ontwikkeling van patiënt-specifieke therapieën (personalised medicine) zijn er inmiddels ook een aantal voorbeelden van specifieke en zeer relevante vraagstellingen waarbij de processen alleen gemodelleerd kunnen worden in niet-humane primaten. Dit geldt met name voor ziekteprocessen die in andere diersoorten fundamenteel anders lopen dan in de mens en waar dus niet-humane primaten – i.v.m. hun nauwe genetische en fysiologische verwantschap – het enige relevante diermodel zijn.

Het immuunsysteem neemt een centrale plaats in bij het bewaken van de gezondheid. Dit systeem is niet alleen essentieel voor de afweer tegen infecties, maar speelt ook een cruciale rol in auto-immuunziekten, de transplantatie-biologie, en zelfs in neuro-degeneratieve ziekten als Alzheimer en Parkinson. Alhoewel voor deelvragen vaak knaagdiermodellen ingezet kunnen worden, vormen in een aantal gevallen en voor specifieke vraagstellingen ziektemodellen in niet-humane primaten het meest geschikte, betrouwbare en relevante diermodel.

Binnen het BPRC vormt immunologie en het herkennen van zelf versus niet-zelf de rode draad van onderzoek binnen de verschillende disciplines. Een van de unieke aspecten van het BPRC is de aanwezigheid van een genetisch goed-gekaracteriseerde eigen fokkolonie waardoor het BPRC in staat is om ziekteprocessen, immunologische processen en genetische karakteristieken (MHC etc., zie ook boven) aan elkaar te relateren. Hierdoor wordt veel inzicht verkregen in de onderliggende processen die betrokken zijn bij het ontwikkelen van de verschillende aandoeningen en/of bij het ontwikkelen en verfijnen van de bijbehorende therapie.

Het BPRC doet onderzoek aan belangrijke infectieziekten als malaria, HIV en tuberculose, aan auto-immuunziekten als reumatoïde arthritis en multiple sclerose en het voorkomen van afstoting van organen. In al deze studies wordt onderzoek gedaan aan zowel onderliggende fundamentele processen als aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en vaccins. De brede kennis op het gebied van immunologie en genetica binnen het instituut vormen hiervoor een essentiële basis.

De uitgebreide kennis van de immunologie en genetica van de NHP gecombineerd met een gedegen kennis van het natuurlijk gedrag van de dieren, een eigen fokkolonie en een gedegen en uitgebreid welzijns- en trainingsprogramma voor de dieren heeft erin geresulteerd dat het BPRC internationaal erkend is als expertisecentrum voor biomedisch onderzoek met niet humane primaten onder de best mogelijke condities van dierenwelzijn. Het BPRC was het eerste primatencentrum in Europa met een AAALAC¹ accreditatie, een internationaal keurmerk op het gebied van dierenwelzijn.

Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam

De afdeling Viroscience van het Erasmus MC verricht wetenschappelijk onderzoek aan interacties tussen virussen en hun gastheren (dieren en mensen). Dit onderzoek omvat zowel fundamentele als toegepaste studies. Het fundamenteel onderzoek bestudeert de wijze waarop bekende of nieuw ontdekte virussen ziekte veroorzaken. Het toepassingsgerichte onderzoek houdt zich bezig met diagnostiek van virale aandoeningen bij mens en dier ('One Health') en de ontwikkeling van nieuwe interventiestrategieën, waaronder vaccins en antivirale middelen. Hierbij wordt een groot scala aan experimentele benaderingen gebruikt, waaronder moleculaire technieken, cel- en weefselkweek, studies aan patiëntmateriaal en klinisch-experimenteel onderzoek. Om interacties met de gastheer te bestuderen (bijvoorbeeld weefseldistributie,

1 Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care

immuunrespons en transmissie) zijn daarnaast ook studies in proefdieren noodzakelijk. Bij proefdieren kan na experimentele infectie het ziekteproces worden bestudeerd en kunnen vaccins of antivirale middelen worden getest. Welke diersoort voor welk virus gebruikt kan worden hangt onder meer af van de gastheerspecificiteit van het virus en/of de gebruikte interventies. De voorkeur gaat uit naar modellen in kleine laboratoriumdieren, bijvoorbeeld muizen. Echter, in een aantal gevallen worden ook experimenten uitgevoerd met grotere dieren zoals konijnen, fretten, katten of apen. De keuze voor deze hogere dieren wordt alleen gemaakt als andere proefdiersoorten niet geschikt zijn voor het beantwoorden van de betreffende vraagstelling.

Een voorbeeld daarvan is de gebruikte benadering in het influenzavirus onderzoek. Muizen worden vaak gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe griepvaccins. Door de keuze voor een specifieke muizenstam kunnen verschillende typen immuunreacties onderscheiden worden. Om de bescherming door het vaccin te kunnen onderzoeken moet het virus van interesse eerst (door passages) worden aangepast aan de betreffende muizenstam. Deze strategie is relatief flexibel en er kunnen veel variabelen worden onderzocht. Echter, het immuunsysteem van de muis verschilt dusdanig van dat van de mens dat het muismodel alleen geschikt is voor de eerste stappen in vaccinontwikkeling. De fret is een diersoort die gevoelig is voor infecties met influenzavirus en daarom voor veel studies zeer geschikt. De immuunrespons en de eventuele bescherming door vaccinatie heeft een goede voorspellende waarde voor de te verwachten resultaten in de mens. Voor de categorie geneesmiddelen die de afweer moduleren, zoals bijvoorbeeld interferonen, zijn fretten niet geschikt omdat de receptor voor bedoelde biologicals (de humane variant) afwezig is, waardoor in dat type onderzoek de niet-humane primaat, die wel beschikt over de juiste receptor, het enige geschikte proefdier is.

Bij de opzet van alle onderzoeken wordt de vraagstelling zorgvuldig geformuleerd en wordt een iteratieve weg gevolgd om die vraagstelling stap voor stap te beantwoorden. Veel van het onderzoek wordt uitgevoerd in (internationale) samenwerkingsverbanden waarbij het kan gebeuren dat een onderdeel met daarin dierproeven juist door de Rotterdamse groep wordt uitgevoerd gezien de expertise en de mogelijkheden ter plaatse. Nauw overleg binnen het consortium zorgt dan voor het delen van de bevindingen en de afstemming van de onderdelen. Bij de beheersing van nieuwe uitbraken door relatief onbekende agentia speelt de Erasmus MC afdeling Viroscience een bijzondere rol. Internationale volksgezondheids-organisaties doen regelmatig een beroep op de groep om vanaf het eerste stadium onderzoek te doen naar nieuwe agentia.

Samenvattend: de aard van de vraagstelling, gastheerspecificiteit van het virus, diersoortspecifieke eigenschappen, de taakverdeling met samenwerkingspartners en de actuele dreiging voor de volksgezondheid bepalen in samenhang of bij het onderzoek niet-humane primaten moeten worden gebruikt (met alle beperkingen van dien, zoals extra ethische restricties, hoge kosten en geringe aantallen) of dat het onderzoek op andere wijze, met andere proefdieren of bij voorkeur zonder proefdieren, kan worden uitgevoerd.

Neurocognitie-onderzoek door het Nederlands Herseninstituut (NIN) en de Radboud Universiteit Nijmegen

In de inventarisatie van de KNAW-rapporten uit 2001 en 2003 [9,10] wordt geen melding gemaakt van het NHP-onderzoek naar cognitie en cognitieve stoornissen. Door de enorme groei van het neurowetenschappelijke onderzoeksgebied in de afgelopen decennia betreft dit een groot terrein met een breed spectrum aan onderzoekgebieden en toepassingsdomeinen. Door de toename van het aantal ouderen in de samenleving is het belang van inzicht in en behandeling van cognitieve processen en neuro-degeneratieve aandoeningen sterk toegenomen.

Dat NHP, vanwege de combinatie van overeenkomst in hersenstructuur en hersenorganisatie met die van de mens en door hun cognitieve vermogens een belangrijke plaats innemen in dat onderzoek, nu en in de toekomst wordt breed erkend [16]. Dit inzicht is tevens neergelegd in de nieuwe richtlijn van de EU voor het gebruik van proefdieren in het biomedisch onderzoek (EU Richtlijn 2010/63/EU)[6].

In Nederland vindt op dit moment neurocognitie-onderzoek met NHP plaats aan de Radboud Universiteit Nijmegen en bij het Nederlands Herseninstituut (NIN-KNAW) te Amsterdam. In Nijmegen wordt onderzoek verricht aan de neurale sturing van ooghoofdcoördinatie, waarin de functies van het visueel en auditief systeem, het evenwichtsorgaan, en de motoriek integraal worden bestudeerd. Deze inzichten zijn van belang voor het begrijpen van selectie- en keuzegedrag in complexe omgevingen, in de mechanismen van normaal sensorisch-motorisch gedrag, en in de plasticiteit van dit gedrag. Dergelijke functies zijn verstoord in een scala van neurocognitieve aandoeningen, waaronder autisme, ADHD, verslaving, en bij neuro-degeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer. Het fundamenteel onderzoek aan het auditief systeem is van belang voor de verdere ontwikkeling van cochleaire implantaten en hoortoestellen bij hoorstoornissen. Dit onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met klinici uit het Radboud Universitair Medisch Centrum.

In het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam richt het onderzoek zich op de wisselwerking tussen hersengebieden tijdens denkprocessen en visuele waarneming. Begrip van deze wisselwerkingen is belangrijk omdat ze verstoord zijn bij aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en schizofrenie en voor een beter begrip van de verstoorde waarneming van patiënten met letsels in de hersenschors. Het onderzoek richt zich tevens op het verschil tussen bewuste en onbewuste waarneming.

Het internationale fundamentele onderzoek waar beide kennisinstellingen deel van uitmaken draagt bij aan inzicht in de normale functie van de hersenen. Dit begrip leidt en heeft geleid tot nieuwe inzichten in het ontstaan en de symptomatologie van ziekten die deze functies ondermijnen, zoals de ziekte van Alzheimer. Het leidt ook tot de ontwikkeling van nieuwe behandelwijzen zoals deep brain stimulation (DBS) voor Parkinson patiënten en patiënten die lijden aan *obsessive compulsive disorders* (zoals angststoornissen, depressie) die medicamenteus uitbehandeld zijn, en tot de ontwikkeling van nieuwe farmaca die kunnen worden ingezet bij de behandeling van hersenziekten.

Toekomstige ontwikkelingen

Het is moeilijk voorspelbaar hoe wetenschappelijke en technische ontwikkelingen, wereldwijd gezien, het gebruik van NHP in Nederland in neurocognitie-onderzoek zullen beïnvloeden. Een belangrijke ontwikkeling betreft de introductie van de opto-genetica, een techniek waarmee de activiteit van specifieke hersencellen beïnvloed kan worden met licht. Voor de translatie van opto-genetica naar patiënten met hersenaandoeningen is onderzoek met NHP onontbeerlijk en dat zou een toename van het gebruik van NHP kunnen betekenen. Anderzijds is te verwachten dat de resolutie van scannings- en imaging technieken zodanig zal verbeteren dat meer neurocognitie-onderzoek ook niet-invasief direct aan de mens kan plaatsvinden, hetgeen zou kunnen leiden tot een reductie van het aantal experimenten met NHP.

8. RAPPORTAGE GESPREKKEN MET EXTERNE ORGANISATIES EN PERSONEN

De commissie heeft met diverse personen en vertegenwoordigers van organisaties gesproken (bijlage C). De wetenschappelijke organisaties, zoals de Amerikaanse Society for Neuroscience en de Federation of European Neuroscience Societies beargumenteren dat onderzoek met NHP van groot belang is voor verdere wetenschappelijke doorbraken en voor de behandeling van veel neurologische en psychiatrische aandoeningen (zie bijlagen F en G).

Alle organisaties die zich inzetten om dierproeven te voorkomen zijn van mening dat experimenten met NHP verminderd dan wel geheel afgebouwd moeten worden. EDEV en de Anti-Dierproeven Coalitie (ADC) stellen zich op het standpunt dat experimenten met NHP geheel verboden dienen te worden omdat het nut van experimenten met NHP sterk in twijfel wordt getrokken en omdat resultaten, die verkregen zijn met NHP-dierproeven, niet bruikbaar zijn voor toepassingen ten behoeve van de mens. De standpunten van deze organisaties, voor zover kenbaar gemaakt aan de commissie in een notitie dan wel in het gesprek met de commissie zijn bijgevoegd als bijlagen H, I, J en K en waar het de ADC betreft wordt verwezen naar hun notitie die is opgenomen in de lijst van achtergronddocumenten.

9. REFERENTIES

1. APC, 2013. *Review of cumulative severity and lifetime experience in non-human primates used in neuroscience research*. Animal Procedures Committee, United Kingdom.
2. M. Bruijnis, Foot disorders in dairy cattle A socio-economic approach to improve dairy cow welfare. PhD. Thesis, Wageningen University, 2012.
3. N.E. Cohen, Considering animals : moral convictions concerning animals and judgement on the culling of healthy animals in animal disease epidemics. PhD. Thesis, Wageningen University 2010
4. Europees parlement: *0040/2007 Schriftelijke verklaring over primaten in wetenschappelijke experimenten*. On line beschikbaar op <http://www.europarl.europa.eu/>
5. EC, 2009. *The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices*. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). Online beschikbaar op: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/scher_o_110.pdf
6. EU, 2010. *Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt*. Publikatieblad van de Europese Unie, L. 276, 33- 79.
7. EU Scientific Committee on Health and Environmental Risks” (SCHER). *The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices (2009)* Online beschikbaar op: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/scher_o_110.pdf
8. International Committee on Harmonization, zie in het bijzonder de informatie beschikbaar op http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf
9. KNAW, 2001. *Primaten voor biomedisch onderzoek*. Beantwoording adviesvraag d.d. 8 december 2000 van minister OCenW. Online beschikbaar op: <https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/primaten-voor-biomedisch-onderzoek>
10. KNAW, 2003. *Verslag van de expert meeting “Toekomstscenario’s voor biomedisch onderzoek op primaten’ 28 mei 2002*. KNAW Commissie Dierproeven, Transgenese en Biotechnologie. Online beschikbaar op: <https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/verslag-van-de-expert-meeting-toekomstscenarios-voor-biomedisch-onderzoek-op-primaten-28-mei-2002-account-of-the-expert-meeting-the-future-of-biomedical-research-on-primates-28-may-2002>

11. Meer, P.J.K. van, 2013. *The scientific value of non-clinical animal studies in drug development*. Thesis Utrecht University.
12. Meer PJK van, Kooijman M, van der Laan JW, Moors EH, Schellekens H.: The value of non-human primates in the development of monoclonal antibodies. *Nature Biotechnol.* 2013 Oct;31(10):882-3.
13. Meer PJ van, Kooijman M, Brinks V, Gispens-de Wied CC, Silva-Lima B, Moors EH, Schellekens H. Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment. *MAbs.* 2013 Sep-Oct;5(5):810-6.
14. NVWA, 2012. *Zo doende 2011. Jaaroverzicht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit over dierproeven en proefdieren.*
15. NVWA, 2014. *Zo doende 2012. Jaaroverzicht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit over dierproeven en proefdieren.*
16. Weatherall, D. (chair of working group), 2006. *The use of non-human primates in research*. Working group appointed by Academy of Medical Sciences, Royal Society, Medical Research Council and Wellcome Trust (UK). Beschikbaar op: <http://royalsociety.org/policy/publications/2006/weatherall-report/>
17. Tweede Kamer; vergaderjaar 2013-2014, 32336 nr. 27. Plan van aanpak dierproeven en alternatieven. Brief staatssecretaris van Economische Zaken d. d. 28 februari 2014. Online beschikbaar op: http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2014/02/28/plan-van-aanpak-dierproeven-en-alternatieven.html?ns_campaign=documenten-en-publicaties-over-het-onderwerp-dierproeven&ns_channel=att

10. ACHTERGROND- DOCUMENTEN

- Abbott, A., 2014. *The changing face of primate research*. Nature, vol. 506, 24-26, 6 February 2014.
- ADC, 2013. *Pleidooi voor stopzetting van het gebruik van primaten in onderzoek*. Anti Dierproeven Coalitie, Amsterdam. Online beschikbaar op:
http://www.stopdierproeven.org/adc/images/rapporten/primaten_rapport.pdf
- BPRC, 2012. *Annual Report 2011*.
- BPRC, 2013. *Annual Report 2012*
- EC, 2013. *Seventh report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the member states of the European Union*. COM (2013) 859 final.

BIJLAGE A.

ADVIESAANVRAAG



Ministerie van Onderwijs, Cultuur en
Wetenschap

> Retouradres Postbus 16375 2500 BJ Den Haag

Aan de president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
prof. dr. J.C. Clevers
Postbus 19121
1000 GC AMSTERDAM

**Onderzoek en
Wetenschapsbeleid**
IPC 4100

Rijnstraat 50
Den Haag
Postbus 16375
2500 BJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Contactpersoon
L. Perbal
T +31 6 15 03 81 21
l.perbal@minocw.nl

Onze referentie
537679

Uw referentie

Datum **22 AUG. 2013**

Betreft adviesaanvraag betreffende onderzoek met gebruikmaking van non-
humane primaten in Nederland

Geachte heer Clevers,

Tijdens het Algemeen Overleg Dierproeven met de Vaste Commissie van Economische Zaken op 15 mei jl is er gesproken over het aantal apen dat bij het BPRC in voorraad zit en het aantal dierproeven dat nog steeds met gebruikmaking van apen plaatsvindt. De Tweede Kamer sprak hierover haar zorg uit. Naar aanleiding van dat overleg is de staatssecretaris van Economische Zaken, mevrouw Dijkema, met mij in overleg getreden. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat het wenselijk is dat een onafhankelijke, gezaghebbende partij de noodzaak van het onderzoek met gebruikmaking van apen tegen het licht houdt.

Ik ben mij ervan bewust dat de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) eerder in december 2000 om advies is gevraagd inzake het onderzoek met gebruikmaking van humane en non-humane primaten. Naar onze mening is een nieuwe adviesaanvraag op dit punt echter nodig, omdat zich in de tussentijd vele ontwikkelingen hebben voorgedaan op wetenschappelijk gebied en er wellicht ook nieuwe inzichten zijn ontstaan met betrekking tot het onderzoek met gebruikmaking van apen.

De hoofdvraag van deze adviesaanvraag is of de KNAW kan aangeven of onderzoek met gebruikmaking van non-humane primaten in Nederland nog steeds noodzakelijk is, en zo ja, of de KNAW aanbevelingen kan doen hoe dit onderzoek met non- humane primaten bij publiek gefinancierde instellingen in Nederland het beste georganiseerd en uitgevoerd kan worden. Dit op een wijze die recht doet aan de intrinsieke waarde en het welzijn van de dieren tegen acceptabele kosten voor de betrokken instellingen.

In het bijzonder vraag ik u aandacht te besteden aan de volgende deelvragen:

1. Bestaat nog steeds de noodzaak tot het doen van onderzoek met gebruikmaking van non-humane primaten of zijn er reeds voldoende alternatieven aanwezig? Indien de noodzaak nog aanwezig is, waarop is die gebaseerd?

Pagina 1 van 2

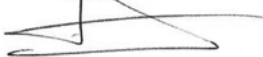
2. Is er aanleiding om het aantal non-humane primaten dat gehouden wordt in (fok)voorraden in Nederland bij publiek gefinancierde instellingen te verlagen of in andere zin aan te passen. Is er aanleiding om ook het aantal dierproeven met non-humane primaten in Nederland te verlagen of in andere zin aan te passen? Zo ja, kunt u dat toelichten en aangeven welke aanpassingen u mogelijk acht? Daarbij vraag ik u ook te kijken naar de omvang van de (fok)voorraden in relatie tot het aantal noodzakelijk uit te voeren dierproeven.
3. Ziet u mogelijkheden voor verbetering van de organisatie van het publiek gefinancierde onderzoek in Nederland waarbij gebruik gemaakt wordt van non-humane primaten, waarbij het welzijn van de dieren verbeterd wordt en de betrokken instellingen er geen financieel nadeel van ondervinden?

Onze referentie
537679

Ik vraag u, mede namens staatssecretaris Dijkema, of u het advies uiterlijk medio december 2013 aan ons kunt doen toekomen.

Hoogachtend,

de staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap,



Sander Dekker

BIJLAGE B.

KNAW-INSTELLINGSBESLUIT

COMMISSIE ONDERZOEK NON-HUMANE PRIMATEN



K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

INSTELLINGSBESLUIT Commissie onderzoek non-humane primaten

Bij brief van 22 augustus 2013 is de KNAW door de staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap mede namens de staatssecretaris van Economische Zaken gevraagd om voor eind 2013 te adviseren over de noodzaak en de organisatie van het publiek gefinancierde onderzoek met gebruikmaking van non-humane primaten.

Het Bestuur van de KNAW, gelet op artikel 8 van het Reglement van de KNAW, overwegende dat dit verzoek past als een vervolg op het in 2001 door de KNAW uitgebrachte advies 'Primateen voor biomedisch onderzoek', besluit tot het instellen van de tijdelijke 'Commissie onderzoek non-humane primaten', hierna te noemen de Commissie.

Artikel 1. Taakopdracht

De opdracht aan de Commissie luidt om het gevraagde advies zoals vervat in de brief van de staatssecretaris van OCW op te stellen. Bedoelde brief vormt de bijlage bij dit instellingsbesluit. De Commissie draagt zorg voor aanbidding van het beoogde concept advies aan het KNAW Bestuur op uiterlijk 1 december 2013.

Artikel 2. Samenstelling en instellingsduur

Tot lid van de commissie worden op persoonlijke titel benoemd:

Voorzitter:

- *prof. dr. C.C.A.M. (Stan) Gielen* (hoogleraar Biofysica, decaan Natuurwetenschappen, Wiskunde & Informatica Radboud Universiteit Nijmegen; KNAW lid)

Andere leden:

- *Prof. dr. H.J. Th. (Henk) Goos* (em. hoogleraar Endocrinologie; voorzitter stuurgroep EZ/NWO programma 'Waardering van Dierenwelzijn');
- *Prof. dr. P. (Peter) Hagoort* (hoogleraar Cognitieve neurowetenschap RU Nijmegen; directeur MPI Psycholinguïstiek; KNAW lid)
- *Prof. dr. C.J.M. (Kees) Melief* (em. hoogleraar Immunohematologie Leiden/LUMC; CSO ISA Pharmaceuticals; KNAW lid; voorzitter M.W. Beijerinck-Virologiefonds van de KNAW)
- *Prof. dr. E.N. (Elsbeth) Stassen* (hoogleraar Dier & Samenleving, Wageningen Universiteit).

De commissie wordt ondersteund vanuit het stafbureau van de KNAW. Als secretaris van de Commissie wordt benoemd: J. (Jaap) Kuiper (senior beleidsmedewerker en secretaris van de Raad voor Aard- en Levenswetenschappen en waarnemend secretaris van de Raad voor Medische Wetenschappen van de KNAW).

De commissie wordt ingesteld tot 1 februari 2014.

Artikel 3. Kwaliteitsbeheer

De leden van de Commissie hebben voordat zij benoemd zijn, kennis genomen van de 'code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' en de verklaring daarvan ingevuld en geretourneerd, voorafgaand aan de eerste vergadering van de commissie.

De leden van de commissie nemen kennis van de 'handleiding adviezen en verkenningen' van de KNAW zoals op 21 mei 2013 vastgesteld door het KNAW bestuur.

Gezien de korte doorlooptijd zal het advies niet aan een extern review worden onderworpen.



Artikel 4. Nazorg en communicatie

De Commissie besteedt in overleg met KNAW bestuur en directie waar nodig aandacht aan de nazorg en communicatie rondom haar bevindingen.

Artikel 5. Kosten en vergoedingen

De leden ontvangen op basis van art. 18 lid 2 van het Reglement van de KNAW een vergoeding voor de reiskosten.

Artikel 6. Geheimhouding

De commissie neemt geheimhouding in acht ten aanzien van alle informatie die in het kader van de uitvoering van dit besluit bekend wordt en waarvan het karakter als vertrouwelijk is aan te merken.

Aldus vastgesteld door het bestuur van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen op 23 september 2013 te Amsterdam.

Namens het bestuur van de KNAW,


Dr. K.H. Chang
Algemeen directeur van de KNAW

BIJLAGE C.

GERAADPLEEGDE PERSONEN/INSTANTIES

- Ronald Bontrop* – directeur BPRC (Biomedical Primate Research Centre) en bijz. hoogleraar Comparative immunogenetics (UU)
- Adam Cohen* -directeur CHDR (Centre for Human Drug Research) en hoogleraar Klinische farmacologie (LUMC)
- Rosella D'angeli* – campagneleidster Stichting Een Dier Een Vriend (EDEV)
- Geoffrey Deckers* – voorzitter Stichting EDEV
- Martje Fentener van Vlissingen* – directeur Erasmus Dierexperimenteel Centrum
- Coenraad Hendriksen* – hoogleraar Alternatieven dierproeven (UU)
- Jan van Hooff* – em. hoogleraar Gedragsbiologie en socio-ecologie (UU)
- Marianne Kuil* – senior beleidsmedewerker dierproeven Dierenbescherming
- Jan Langermans* – hoofd Animal Science Department BPRC
- Netty van Lookeren Campagne* – ex-voorzitter Koningin Sophia Vereniging tot Bescherming van Dieren en medeoprichter TRAIN (Three R's Alternatives Initiating Network)
- Robert Molenaar* – campagneleider Anti Dierproeven Coalitie (ADC)
- Christine Mummery*- hoogleraar Ontwikkelingsbiologie (LUMC)
- John van Opstal* – hoogleraar Biofysica (RU Nijmegen)
- Ab Osterhaus* – hoogleraar Virologie, hoofd van de afdeling Viroscience, Erasmus MC
- Merel Ritskes-Hoitinga* – hoogleraar Laboratorium Dieronderzoek (Radboud UMC)
- Pieter Roelfsema* – directeur Nederlands Herseninstituut (NIN-KNAW) en hoogleraar Neurobiologie van cognitie en gedrag (VUmc)
- Huib Schellekens* – hoogleraar Farmaceutische Biotechnologie (UU)
- Liesbeth Sterck* – hoogleraar Ecological determinants of behaviour (UU) en sectiehoofd Ethologisch onderzoek BPRC
- Rik de Swart* – werkgroep leider afdeling Viroscience, Erasmus MC
- Christiaan Wittevrongel* – senior beleidsmedewerker stichting Proefdiervrij
- Hub Zwart* – hoogleraar Filosofie (RU Nijmegen)

BIJLAGE D.

AANTALLEN NHP IN DE VERSCHILLENDE KENNISINSTELLINGEN

a. Aantal dierproeven met NHP in Nederland (publiek gefinancierde instellingen)

jaar	WO- instellingen	KNAW- instituten	BPRC	RIVM	Totaal Nederland (incl. bedrijven)
1995	102	0	580	169	857
1999	108	2	395	29	620
2011	94	7	184	0	345
2012	107	4	282	0	393

Opmerkingen

- Cijfers over 1995 en 1999 uit KNAW-rapport *Primateen voor biomedisch onderzoek* (2001).
- Cijfers over 2011 uit *Zo doende 2011* (NVWA, 2012) en opgave door instellingen aan KNAW-Commissie. Uitsplitsing instellingen WO: Erasmus MC: 91; RU: 3.
- Cijfers over 2012: eigen opgave van de instellingen aan KNAW-Commissie en uit *Zo doende 2012* (NVWA, 2014). Uitsplitsing WO instellingen: Erasmus MC: 103; RU: 4.

Enkele internationale cijfers:

Uit *SCHER-rapport* (EC, 2009):

- **2005:** 10.451 NHP's gebruikt in EU (25 landen); dit was 38% minder dan in 2002 in de EU (15 landen); Nederland staat in 2005 met 327 in de tabel (ofwel 3.1%); Frankrijk, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk kennen de hoogste getallen (de 3 landen samen: 86%).
- **Verenigde Staten** in 2004: 54.998.

Volgens de EC (2013): aantal gebruikte apen in **2011:** 6.095, i.e. een daling van 36% t.o.v. 2008; Nederlands aandeel in 2011: 206 (ofwel 3.4%); Frankrijk, Duitsland en Verenigd Koninkrijk samen 83% van totaal EU. Hierbij moet opgemerkt worden dat in Nederland als enige in Europa hergebruik van een dier – waarvan regelmatig sprake is – als een nieuwe dierproef geldt, waardoor het effectief aantal NHP, dat betrokken is bij experimenten, lager ligt.

b. Aantal NHP per instelling in periode 2009-2013

(naar opgave door betreffende instelling aan KNAW-Commissie NHP)

jaar	BPRC	Erasmus MC	RU Nijmegen	NIN	Totaal
2009	1543	46	20	16	1625
2010	1526	30	17	13	1586
2011	1558	109	16	14	1697
2012	1547	86	13	18	1664
2013	1511	31	9	14	1565

Opmerkingen:

ad BPRC:

- in 2001 had het BPRC ca. 1600 dieren; in 2009 zijn er ca 200 dieren van de UU bijgekomen.
- 2-3 dieren gereserveerd voor onderzoek VU

ad Erasmus MC:

- het betreft de som van het aantal aanwezige dieren aan het begin van het jaar en het aantal.
- in dat jaar aangevoerde dieren. Veel van deze dieren zijn gebruikt in kortlopende studies; de maximale huisvestingscapaciteit van het Erasmus MC is ca. 30 dieren.

ad RU Nijmegen:

- 2009: inclusief 7 dieren van de RUG en 3 van de VU
- 2010: inclusief 3 dieren van de VU

BIJLAGE E.

GEDETAILLEERD OVERZICHT VAN DIERPROEVEN MET NHP

Het onderzoek van het BPRC en Erasmus MC richt zich op een aantal ernstige infectieziekten (o.a. aids, hepatitis, malaria, tuberculose, influenza, mazelen) alsook op enkele chronische slopende immunopathologieën, zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose. Om veilige en effectieve geneesmiddelen te ontwikkelen is het nodig inzicht krijgen in de pathofysiologie van deze aandoeningen en dienen proefdiermodellen te worden gebruikt of ontwikkeld waar pathofysiologie en klinisch verloop van de ziekte zo veel mogelijk gelijk zijn aan die bij de mens.

Er worden door de onderzoekers meerdere redenen genoemd om daarbij NHP als proefdier in te zetten. Voor een aantal infectieziekten zijn andere gebruikelijke proefdieren zoals rat en muis geen gastheer. Ze kunnen die ziekte dus niet krijgen terwijl dat voor NHP vaak wel geldt. Het ziekteverloop alsook de pathofysiologie van een aantal aandoeningen verloopt in mens en NHP vaak overeenkomstig. Dat is omdat de infectieweg vaak gelijk is, evenals de orgaan- en cellulaire toegangsroute en ook omdat de immunologische afweer sterk overeenkomt. Nieuw ontwikkelde medicijnen vertonen in een aantal gevallen onaanvaardbare bijwerkingen. De praktijk heeft geleerd dat door deze geneesmiddelen vooraf op NHP te testen ernstige ongelukken te voorkomen zijn. Blijkens een recente evaluatie [11, 12, 13] van de ontwikkeling en veiligheidstesten van nieuw ontwikkelde biologische geneesmiddelen, dat in Nederland nauwelijks gebeurt, dient het gebruik van NHP voor deze categorie medicijnen echter opnieuw kritisch bezien te worden.

Biomedical Primate Research Centre (BPRC) te Rijswijk

Het BPRC beschikt over drie fokkolonies die dieren fokken t.b.v. biomedisch en gedragsonderzoek; resusapen, java-apen en marmoset-apen. Het BPRC richt zich op levenbedreigende en/of ernstig invaliderende humane aandoeningen. De dieren worden gebruikt als model voor deze ziekten waarbij de aandacht zich richt op het bestuderen van de onderliggende mechanismen en het ontwikkelen van nieuwe veilige preventieve en therapeutische interventies. De java-apen worden gebruikt voor het gedragsonderzoek.

Malaria

Malaria is wereldwijd een grote bedreiging voor de volksgezondheid en er zijn dringend nieuwe geneesmiddelen nodig in de strijd tegen malaria, omdat de malariaparasiet steeds meer resistent wordt tegen de bestaande anti-malariamiddelen. Voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen is het belangrijk dat een geheel nieuw aan-grijppingspunt, de achilleshiel van de parasiet, van een mogelijk nieuw medicijn wordt ontdekt.

Er bestaan malaria parasieten van mensen, apen, knaagdieren, vogels en reptielen. Het BPRC werkt in diermodellen met primaten-malaria's omdat de parasieten nauw verwant zijn aan de menselijke parasieten en de gastheer, de resusaap, nauw verwant is aan de mens. Het metabolisme en het afweersysteem van de aap komen sterk met die van de mens overeen, waardoor studies met malaria parasieten in resusapen een goede voorspelling geven voor wat er in de mens gebeurt. Bovendien heeft één van de belangrijkste menselijke parasieten de unieke eigenschap dat hij in de lever 'slapende' parasieten vormt, die op gezette tijden weer verder gaan groeien en opnieuw leiden tot malaria. Deze eigenschap komt alleen maar voor bij enkele primaten-malaria parasieten en kan dus alleen in apen bestudeerd worden.

Voor het testen van een nieuw vaccin (een genetisch gemodificeerde parasiet, die onschadelijk is maar dezelfde afweerreacties oproept) is het NHP-model onontbeerlijk. Gebleken is namelijk dat deze reacties bij NHP overeenkomen met de afweerreacties bij de mens en afwijkend plaatsvinden bij varken, muis, rat en konijn.

Internationaal onderzoek, waaronder dat van het BPRC, heeft recentelijk het doelwit gevonden van een actief anti-malariamiddel waarmee het mogelijk is om gericht een groep nieuwe middelen te ontwikkelen die effectief zijn tegen alle stadia van de levenscyclus van de parasiet, zoals de bloedvormen van de parasiet, vroege leverstadia (waaronder de 'slapende' stadia die langdurig in de lever aanwezig kunnen blijven) maar ook parasietstadia die via de mug overgedragen worden. Deze activiteit kon alleen maar vastgesteld worden dankzij het gebruik van apenmodellen voor malaria. Het BPRC heeft een groot aandeel gehad in de ontwikkeling van een nieuw apenmodel dat gebruik maakt van genetisch gemanipuleerde malariaparasieten om nieuwe vaccins en medicijnen sneller te kunnen ontdekken en valideren. Een vorm van deze parasieten is ontwikkeld voor in-vitro kweken. Hierdoor kon het aantal NHP, dat voor dit onderzoek werd ingezet, aanzienlijk worden teruggebracht.

Tuberculose (TBC)

Door de snelle verspreiding van stammen die resistent zijn tegen meerdere geneesmiddelen (MDR of Multi-Drug Resistant) vermindert de werkzaamheid van de antibiotica en medicijnen die momenteel beschikbaar zijn voor de behandeling van TBC. Vaccinatie is een effectief en goedkoop alternatief dat de kwaliteit van het leven van

hele bevolkingsgroepen met name in ontwikkelingslanden kan verbeteren.

Voor het onderzoek naar betere vaccins en nieuwe antibiotica tegen TBC is een proefdiermodel noodzakelijk dat een aantal essentiële karakteristieken van tuberculose bij de mens nabootst. Met name het ontstaan van necrotiserende granulomen, welke niet alleen een essentieel kenmerk zijn van tuberculeuze laesies bij de mens maar ook een belangrijk immunologisch mechanisme geacht worden te zijn bij de transmissie van infectie van mens op mens, is hierbij van belang. De enige geschikte proefdiermodellen, waarbij deze processen kunnen worden bestudeerd zijn de niet-humane primaat en het rund. Het rund is echter om verschillende redenen voor een aantal vraagstellingen niet effectief.

In twee door het BPRC ontwikkelde apenmodellen vertoont het ziekteverloop veel gelijkenis met dat van de mens. Recentelijk heeft de toepassing van nieuwe beeldvormende technieken, zoals CT- en PET-scans, belangrijke nieuwe inzichten aangedragen in de dynamiek en pathogenese van TBC en granulomen in de NHP. Daarmee leent zich dit model bij uitstek om de impact van experimentele interventies bij TBC te bestuderen en te prioriteren voor klinische studies in fase 1 en 2 trials bij de mens. Het NHP model blijft dan ook een belangrijke plaats innemen bij het ontwikkelen en testen van betere antibiotica en vaccins tegen TBC.

Aids/HIV

Aids wordt veroorzaakt door een infectie met het HIV virus. Hoewel sommige mensen de infectie onder controle lijken te hebben, overlijdt het merendeel van de geïnfeceteerde personen aan aids doordat het virus het afweersysteem vernietigt. De ziekte kan worden vertraagd met bepaalde (relatief kostbare) antivirale geneesmiddelen, maar men is er nog niet in geslaagd de epidemie te beheersen. Het lijkt erop dat alleen vaccins de verspreiding van HIV/aids een halt kunnen toeroepen.

Hoewel HIV alleen mensen en chimpansees kan infecteren, blijkt er bij makaken een HIV-achtig virus te zijn (Simian Immunodeficiency Virus: SIV) dat een vergelijkbaar ziektebeeld geeft als HIV infectie bij de mens. Met behulp van dit apenmodel onderzoekt het BPRC de biologie alsmede de pathologie van het HIV virus. Voor de ontwikkeling van aids-vaccins is het van belang om makaken met een deel van het HIV-virus te infecteren. Het BPRC is er in geslaagd om het SIV virus van een humaan HIV jasje te voorzien (SHIV) zodat vaccins gericht tegen de buitenkant van het HIV- virus kunnen worden getest. Beide modelsystemen zijn op het BPRC geïmplementeerd.

Een belangrijk deel van het aids/HIV-vaccinonderzoek spitst zich toe op het vinden van de optimale combinaties van HIV-eiwitten die in deze kandidaat-vaccins kunnen worden gebruikt en het optimaliseren van de manier waarop deze eiwitten aan het afweersysteem kunnen worden gepresenteerd. Op dit onderzoeksgebied blijft het BPRC werken aan de ontwikkeling van vaccinatiestrategieën die gebruik maken van nieuwe combinaties HIV-eiwitten. Naast deze prophylactische vaccins wordt ook onderzoek gedaan naar therapeutische/interventie vaccinatiestrategieën.

Een belangrijk deel van het onderzoek richt zich op de werkingsmechanisme(n) van vaccins tegen HIV. Als een vaccin bescherming biedt tegen een experimentele infectie met SHIV, is het belangrijk te weten welk mechanisme(n) of activiteit van het afweersysteem verantwoordelijk is voor deze beschermende werking. Als deze zgn. “correlatie van bescherming” gekend wordt, kunnen op basis van deze wetenschap nieuwe en wellicht krachtigere vaccins ontwikkeld worden.

Andere virale infecties

Een belangrijk deel van het onderzoek van het BPRC richt zich op de werkingsmechanisme(n) van vaccins tegen influenzavirus en West Nile Virus. Omdat een aantal belangrijke aspecten van deze ziekten in de mens en aap overeenkomen, maar niet of minder in andere diersoorten, worden apenmodellen ingezet voor de bestudering van onderliggende mechanismen en het ontwikkelen van nieuwe therapie. Als een vaccin bescherming biedt tegen een experimentele infectie met een bepaald virus, is het belangrijk te weten welk mechanisme(n) of activiteit van het afweersysteem verantwoordelijk is voor deze beschermende werking. Als we deze zgn. “correlatie van bescherming” kennen, kunnen op basis van deze wetenschap nieuwe en wellicht betere vaccins ontwikkeld worden. Naast het gebruik van de aap als proefdiermodel, onderzoeken we de werking van vaccin kandidaten eerst in celkweeksystemen op veiligheid en werkzaamheid zodat potentieel geschikte vaccins sneller geselecteerd kunnen worden voordat deze in proefdieren worden getest op hun effectiviteit. Met de huidige, bij het BPRC opgebouwde kennis kunnen de verschillende modellen snel en effectief gebruikt worden voor het bestuderen van andere virale infecties, zoals Rift Valley fever virus en Dengue, en het ontwikkelen van nieuwe preventieve en therapeutische interventies. Daarnaast heeft het BPRC een onderzoeksprogramma betreffende ontdekking en identificatie van nieuwe virussen in apen. Het BPRC voert diagnostische testen uit voor de gezondheidscontrole van niet-humane primaten van andere primatencentra, dierentuinen en opvang- en revalidatiecentra wereldwijd.

Door het blijven ontwikkelen van deze kennis en het op peil houden hiervan kan het BPRC snel inspelen op specifieke vragen wanneer zich in de toekomst nieuwe virale ziekten aandienen.

Multiple sclerose (MS) en Reumatoïde Artritis (RA)

Multiple sclerose (MS) en reumatoïde artritis (RA) zijn voorbeelden van auto-immuun-geïnduceerde inflammatoire ziektes (AIMID). AIMID zijn ziektes die worden veroorzaakt door een ongewenste reactie van het immuunsysteem die aanleiding geeft tot ontsteking en schade aan weefsels. In MS is het doelwit van de auto-immuunreactie de beschermende myelineschede rond de zenuwbanen in het centraal zenuwstelsel. In RA betreft dit auto-immuunreacties gericht tegen de gewrichten, met name het

kraakbeen dat nodig is voor een soepele beweging van de gewrichten. De symptomen, maar niet de oorzaken van MS en RA zijn bekend. Ook is nog onbekend welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor het beloop van de ziekte, hetgeen de ontwikkeling van effectieve geneesmiddelen belemmert.

Het overgrote deel van de diermodellen in het preklinisch onderzoek van MS (= experimenteel-geïnduceerde encephalomyelitis of EAE) en RA (= collageen-geïnduceerde artritis of CIA) is gebaseerd op ingeteelde laboratorium muizen en ratten. Voor meer dan 90% van de nieuwe therapieën geldt echter dat veelbelovende effecten in deze diermodellen niet kunnen worden herhaald in patiënten; soms blijken ze zelfs onverwachte negatieve bijwerkingen te hebben. Binnen BPRC worden voor het onderzoek naar de oorzaak en het beloop van MS en RA experimentele modellen ontwikkeld in de resusaap en de marmoset. Dit vanwege de veel nauwere immunologische verwantschap tussen apen en mensen.

Parkinson

De ziekte van Parkinson is na Alzheimer de meest frequent voorkomende neurodegeneratieve ziekte; ca. 1% van 55+ jarigen en 3% van 70+ jarigen heeft de ziekte. In een kleine minderheid van de patiënten (ca 5%) is er een erfelijke oorzaak, maar in de overgrote meerderheid (de zogenaamde sporadische vorm) is de oorzaak onbekend. De ziekte is pathologisch gekarakteriseerd door afsterven van speciale zenuwcellen (dopamine producerende neuronen) in een specifiek deel van de hersenen. Een tweede pathologisch kenmerk zijn ophopingen van verkeerd gevouwen eiwitten in de hersenen. De gemiddelde leeftijd waarop Parkinson patiënten klinische motorische symptomen ontwikkelen, zoals het beven (hyperkinesie) en starheid (hypokinesie) is \pm 60 jaar, waardoor Parkinson als een typische ouderdomsziekte wordt beschouwd. Echter voordat deze zich ontwikkelen kunnen vroege, zogenaamde pre-motorische symptomen worden waargenomen, zoals slaapstoornis, obstipatie, depressie en vormen van dementie. De op dit moment beschikbare medicatie, bijvoorbeeld met dopamine vervangende middelen, is vooral gericht op onderdrukking van de ziektesymptomen, niet op het stoppen en/of herstel van de onderliggende schade.

Binnen het BPRC is een goed gelijkend Parkinson experimenteel model beschikbaar in de penseelaap (marmoset). De ziekte wordt opgewekt door inspuiting van MPTP, een niet-toxische stof die omgezet wordt in een toxisch metaboliet MMP+ die vervolgens selectief wordt opgenomen in de dopamine producerende neuronen en daar de ademhaling van de cel platlegt. Met MPTP ingespoten marmosets ontwikkelen kenmerkende premotorische (slaapstoornis) en motorische symptomen (zowel hyper- als hypokinesie).

Het onderzoek van het BPRC in dit model is gericht op:

- de ontwikkeling van kwantificeerbare detectie methoden voor pre-motorische en motorische symptomen,
- het begrip van de processen die de bijdragen aan de pathologie en klinische expressie van Parkinson,

- de ontwikkeling van farmaceutische en niet-farmaceutische therapieën om het neurodegeneratie proces te stoppen, herstel van schade te bevorderen en ziektesymptomen te onderdrukken en bijwerkingen van bestaande medicijnen te voorkomen.

Ethologisch onderzoek

Door de komst van de ‘Utrechtse apen’ en de herinrichting van de huisvesting van alle apen op het BPRC is ook gedragsstudie een onderdeel van het onderzoekspakket van het instituut geworden.

Het ethologisch onderzoek richt zich op de evolutie van sociaal gedrag van primaten, ook in vergelijking met de mens. Niet alleen de ecologische omgeving, met roofdieren en voedsel is van groot belang voor de selectie van gedrag. Ook de sociale omgeving van soortgenoten vormt een belangrijke selectiedruk. Soortgenoten zijn zowel potentiële concurrenten als potentiële partners in samenwerking. Het belang van samenwerken kan voor het individu zelf en zijn partner variëren met de omstandigheden. Het goed kunnen inschatten wie op een bepaald moment te vriend moet worden gehouden en wie een concurrent is vergt goede sociale capaciteiten. De veronderstelling is dat deze sociale selectiedruk een belangrijke rol speelde in de evolutie van de intelligentie van apen. Sociaal gedrag kan afhangen van de individuele eigenschappen van een dier, de positie in de groep en zijn intelligentie, en de belangen van de ander. Het onderzoek richt zich in het bijzonder op regulatie van agonistisch, affiliatief en seksueel gedrag.

Sociaal gedrag is een belangrijk onderdeel van het gedrag van apen. De mogelijkheid tot sociale interacties worden dan ook gezien als een cruciale welzijnscomponent voor apen. Opgroeien en leven in een sociale groep zorgt voor ‘normaal’ sociaal gedrag, ontbreken van sociale condities is een grote aantasting van welzijn. Het fundamenteel onderzoek naar sociaal gedrag heeft bijgedragen aan het ontwerp van de huidige sociale huisvesting van apen bij het BPRC en levert een bijdrage aan het verbeteren en monitoren van de huisvestingscondities.

Bovendien lijken dieren die opgegroeid zijn onder omstandigheden met rijke sociale interacties later beter bestand tegen de stressvolle omstandigheden die veel experimenten noodgedwongen met zich brengen. Het is ook te verwachten dat ze beter zullen ‘presteren’ in gecompliceerde cognitieve experimenten zoals die op het NIN en de RU Nijmegen worden uitgevoerd.

Erasmus MC

Het onderzoek richt zich op infectieziekten, waarbij drie categorieën te onderscheiden zijn:

- Onderzoek gericht op de pathogenese van infectieziekten waarvoor geen alternatieve proefdiermodellen in 'lagere' diersoorten beschikbaar zijn.
- Onderzoek gericht op de ontwikkeling van vaccins, antivirale middelen of medicijnen, waarbij de overeenkomst tussen de biologie (en vooral het afweersysteem) van apen en de mens centraal staat.
- Onderzoek gericht op het karakteriseren van nieuwe virussen die ziekte bij mensen veroorzaken, vaak afkomstig uit dierlijke reservoirs waarbij de virussen, na verandering van eigenschappen, de gezondheid van mensen bedreigen (in het laatste decennium o.a. de vogelgriep en verschillende coronavirussen zoals de verwekker van SARS).

Mazelen

Mazelen is wereldwijd nog steeds een belangrijke veroorzaker van kinderziekte en sterfte. Het is geen 'onschuldige kinderziekte': dagelijks overlijden wereldwijd 300-400 kinderen aan mazelen. Voor vaccinatiecampagnes bestaat behoefte aan nieuwe vaccinatiemethoden die gericht de afweer van luchtwegen versterken en die geschikt zijn voor distributie en toepassing in de armste delen van de wereld. Daarvoor is een beter begrip van de vroege stadia van infectie met het mazelen virus onmisbaar. Het is moeilijk om de ontwikkeling van deze ziekte bij mensen te bestuderen omdat de eerste twee weken na infectie zonder symptomen verlopen. Dierproeven zijn hiervoor dus van cruciaal belang. Aangezien kleine laboratoriumdieren niet gevoelig zijn voor infectie met dit virus, worden deze experimenten uitgevoerd met niet-humane primaten (*Macaca fascicularis*, java-aap). Deze dieren zijn even gevoelig voor het virus als mensen, en ontwikkelen ook mazelen. Dit onderzoek naar het ziekteproces van en de bescherming tegen mazelen is langlopend en wordt uitgevoerd in internationaal samenwerkingsverband.

Canine distemper virus (CDV)

Dit virus is veroorzaker van hondenziekte, maar ook zeer infectieus voor andere carnivore diersoorten. Het virus is sterk verwant aan het mazelenvirus. De WHO heeft plannen ontwikkeld voor totale uitroeiing van het mazelenvirus. Het is van belang te weten of daardoor meer ruimte ontstaat voor het CDV om de mens te infecteren. Hiertoe worden infecties uitgevoerd met CDV in normale en tegen mazelen gevaccineerde NHP.

Influenzavirus

Influenzavirussen behoren tot de belangrijkste veroorzakers van luchtweginfecties bij de mens. Jaarlijks zijn deze virussen verantwoordelijk voor 250.000 tot 500.000 dodelijke gevallen (gegevens van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO). Kwetsbare groepen worden gevaccineerd tegen de seizoensgriep, een vaccin dat jaarlijks aangepast moet worden vanwege veranderingen van de virussen. Naast de seizoensgriep worden sporadisch nieuwe influenzavirussen geïntroduceerd in de humane bevolking die aanleiding kunnen geven tot wereldwijde uitbraken van influenza, zgn. pandemieën. Deze kunnen gepaard gaan met veel en ernstige ziektegevallen en verhoogde sterfte.

Het onderzoek naar infecties met het influenzavirus richt zich op het verkrijgen van een beter begrip van de ziekmakende eigenschappen en overdraagbaarheid van griepvirussen en de ontwikkeling van nieuwe interventiestrategieën (profylaxe en therapie). Hiertoe behoren ook de geneesmiddelen die de aard van het ziekteproces kunnen beïnvloeden (response modifiers). Voor dit type onderzoek hebben onderzoeksgegevens verkregen in niet-humane primaten de best voorspellende waarde voor toepassing bij de mens. Een van de eerder in niet-humane primaten geteste vaccinkandidaten wordt thans geëvalueerd in fase I/II klinisch onderzoek in mensen. Bovengenoemd onderzoek wordt mede gefinancierd door NIH (National Institutes of Health) uit de Verenigde Staten en de EU.

In april 2009 vond een uitbraak plaats van een nieuw H1N1-influenzavirus in Mexico. Binnen een maand had dit virus zich over het grootste deel van de wereld verspreid. In het voorjaar van 2009 was er veel onzekerheid over het nieuwe 2009 H1N1-virus, met name of dit virus tot soortgelijke ziekte en sterfte zou kunnen leiden als eerdere influenza pandemieën. Gecoördineerd door het Amerikaanse NIH werden twee onderzoeksinstituten (Erasmus MC Rotterdam en de Universiteit van Wisconsin in Madison) gecontracteerd om gecoördineerd studies met het nieuwe H1N1-virus (pH1N1) in java-apen uit te voeren. De mogelijkheden om in het geval van een dreigende pandemie een vaccin te ontwikkelen en te testen bij niet-humane primaten dient behouden te blijven.

Humaan coronavirus

Een zoönotische transmissie (van dier naar mens) van een coronavirus kan mogelijk zeer grote gevolgen voor de mens hebben zoals gedurende de SARS-uitbraak in 2003 duidelijk werd. Naast desastreuze effecten voor de gezondheid van de mens (10 % van de geïnfecteerde personen overleed hieraan) had deze uitbraak een enorme impact op de economie (voornamelijk in de Aziatische landen) met allerlei maatschappelijke gevolgen. Door een zeer snelle internationaal gecoördineerde respons van de onderzoekswereld werd het agens geïdentificeerd zodat diagnostiek mogelijk werd. Hoe deze coronavirussen zich verder verspreiden is onderwerp van onderzoek. Om interventie strategieën verder te ontwikkelen lopen verschillende projecten, door EU

en NIH gefinancierd en gericht op het ontwikkelen van vaccin kandidaten en het testen van bestaande antivirale middelen. Hiervoor zijn relevante diermodellen onmisbaar. Zeer recent is een nieuw coronavirus, het MERS-coronavirus (MERS-CoV), bij de mens geïdentificeerd. De patiënt waarbij een coronavirus kon worden geïsoleerd is overleden aan een lagere luchtweginfectie. Moleculaire analyse liet zien dat het virus sterk lijkt op virussen die bij vleermuizen voorkomen, gelijk de situatie bij de uitbraak van het SARS virus (SARS-CoV). Voor het SARS-CoV en MERS-CoV lijkt de pathogenese in java-apeen nog het meest op wat we in de mens zien. Voor studies in muizen moeten de virussen eerst worden veranderd. Ook de fret is een veelgebruikt diermodel, maar daarbij geldt een andere gevoeligheid met betrekking tot een bepaald eiwit dat het virus kan binden. Daarom zijn uiteindelijk experimenten met NHP noodzakelijk, maar dit aantal zal relatief klein zijn.

Dengue virus (DENV)

Dengue (knokkelkoorts) is een veel voorkomende acute infectieziekte, endemisch in veel tropische gebieden. Het virus wordt overgedragen door muggen. Toenemende populariteit van reizen naar dengue-gebieden en de grotere verspreiding van de betreffende muggensoort als gevolg van klimaatverandering leidt tot een toenemende kans op besmetting. Er zijn vier serotypen van het virus bekend. Het ziekteverloop na infectie kent drie typen, twee daarvan leiden in veel gevallen tot de dood. Over de pathofysiologie is nog veel onbekend. Eén hypothese stelt dat bepaalde antilichamen tegen het virus de replicatie van het virus in de doelwitcellen verhogen i.p.v. verlagen. Deze verhoogde virusreplicatie kan weer leiden tot hyperactivatie van het immuunsysteem. Zowel het virus als de immunrespons beïnvloeden daarmee het ziekteverloop.

Jonge muizen kunnen geïnfecteerd worden met DENV, maar het virus valt het zenuwstelsel aan, iets wat bij de mens en de aap niet het geval is. De muis is daarmee geen goed model om de ziekte te bestuderen. Het virus replicateert goed in de aap zodat het ziekteverloop, hoewel milder dan in de mens, goed bestudeerd kan worden.

Newcastle Disease Virus (NDV)

Onderzoek aan NDV betreft niet de zeer besmettelijke ziekte die het veroorzaakt in pluimvee, maar de oncolytische (kankercelinficerende en -dodende) werking. Tumorcellen, in het onderhavige onderzoek pancreastumoren, hebben vaak een verhoogde gevoeligheid voor virusinfecties. In een evaluatiestudie naar het oncolytisch effect van NDV voor pancreastumoren werden experimenten in apen uitgevoerd om de veiligheid van infectie met een hoge dosis van dit virus te testen.

West-Nijlvirus (WNV)

Sinds 2008 worden uitbraken van WNV in Europa waargenomen. M.n. in Roemenie en Griekenland. Circa 20% van de geïnfecteerden ontwikkelt een ziektebeeld, gekenmerkt door koorts, hoofdpijn, spierpijn. In 1-10% ontwikkelt zich een neurologisch ziektebeeld met encefalitis of meningitis. Dit neuro-invasieve ziekteverloop is in 10-50% dodelijk.

Het virus kan bestreden worden met een CCR5-receptorremmer. Het middel (ook gebruikt voor HIV-geïnfecteerde patiënten) kan alleen in apen getest worden omdat die dezelfde CCR5-receptor bezitten als de mens.

Neurocognitie-onderzoek door het Nederlands Herseninstituut (NIN) en de Radboud Universiteit Nijmegen

Door het NHP-onderzoek (specifiek, de resusaap) zijn en worden belangrijke inzichten verkregen in de processen die ten grondslag liggen aan cognitieve functies, zoals waarneming, aandacht, bewustzijn, geheugen, leren, emotie, besluitvorming en planning. Kortom, de neuronale basis van ons mentale leven. Voor sommige vraagstellingen, maar zeker niet alle, is de NHP het best bruikbare diermodel, daar cognitieve processen alleen kunnen worden onderzocht in een diersoort die de betreffende capaciteit bezit. Studies met NHP stellen op unieke wijze de relatie vast tussen de activiteit van zenuwcellen in verschillende hersengebieden en deze cognitieve functies.

In Nederland vindt op dit moment neurocognitie-onderzoek met NHPs plaats aan de Radboud Universiteit Nijmegen en bij het Nederlands Herseninstituut (NIN-KNAW) te Amsterdam. In Nijmegen wordt onderzoek verricht aan de neurale sturing van oog-hoofdcoördinatie, waarin de functies van het visueel en auditief systeem, het evenwichtsorgaan, en de motoriek integraal worden bestudeerd. Deze studies leiden tot belangrijke inzichten in de samenwerking tussen meerdere hersengebieden die zeer verschillende typen van informatie uit diverse sensorische en motorische bronnen verwerken. Deze inzichten zijn van belang voor het begrijpen van selectie- en keuzegedrag in complexe omgevingen, in de mechanismen van normaal sensorisch-motorisch gedrag, en in de plasticiteit van dit gedrag. Dergelijke functies zijn verstoord in een scala van neurocognitieve aandoeningen, waaronder autisme, ADHD, verslaving, en bij neuro-degeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson en Alzheimer. Het fundamenteel onderzoek aan het auditief systeem heeft verder ten doel om de informatieverwerking van geluid in de hersenen te begrijpen om daarmee inzicht te verkrijgen in de wijze waarop de verwerking van de sterk vervormde informatie uit cochleaire implantaten en hoortoestellen bij hoorstoornissen door het auditieve brein worden verwerkt. Dit onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met klinici uit het Radboud Universitair Medisch Centrum.

In het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam richt het onderzoek zich op de wisselwerking tussen hersengebieden tijdens denkprocessen en visuele waarneming. Een centrale vraag is hoe hersengebieden de visuele aandacht sturen en hoe informatie kortstondig in het geheugen wordt opgeslagen. Begrip van deze wisselwerkingen is belangrijk omdat ze verstoord zijn bij aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en schizofrenie en voor een beter begrip van de verstoorde waarneming van patiënten met letsels in de hersenschors. Het onderzoek richt zich tevens op het verschil tussen bewuste en onbewuste waarneming. Die kennis is van belang bij de behandeling van patiënten die niet kunnen reageren terwijl het onduidelijk is of zij bij bewustzijn zijn. Gerelateerde, maar meer toegepaste, doelen zijn de ontwikkeling van prothesen voor blinden door de stimulatie van hersenweefsel en onderzoek naar de mogelijkheden om de toepassing van diepe hersenstimulatie in de psychiatrie te verbeteren. Het onderzoek aan de RU Nijmegen en het NIN is sterk aan elkaar gerelateerd maar complementair. In de dagelijkse praktijk bestaan grote overeenkomsten ten aanzien van proefopstellingen, instrumentatie van de proefdieren en hun huisvesting en verzorging. Door regelmatige bijeenkomsten te organiseren, waarbij ook proefdierdeskundigen en biotechnici aanwezig zijn, is er een grotere mate van onderlinge afstemming m.b.t. verfijningen van implantatietechnieken, huisvesting, en dierenwelzijnsvraagstukken mogelijk.

Het internationale fundamentele onderzoek waar beide kennisinstellingen deel van uitmaken draagt bij aan inzicht in de normale functie van de hersenen. Dit begrip leidt en heeft geleid tot nieuwe inzichten in het ontstaan en de symptomatologie van ziekten die deze functies ondermijnen, zoals de ziekte van Alzheimer. Het leidt ook tot de ontwikkeling van nieuwe behandelwijzen zoals deep brain stimulation (DBS) voor Parkinsonpatiënten en patiënten die lijden aan *obsessive compulsive disorders* (zoals angststoornissen, depressie) die medicamenteus uitbehandeld zijn, en tot de ontwikkeling van nieuwe farmaca die kunnen worden ingezet bij de behandeling van hersenziekten. In samenwerking met het AMC wordt binnen het NIN DBS-onderzoek uitgevoerd met ratten om de doelgebieden voor de stimulatie te vinden. Daarvoor worden speciale elektroden ontwikkeld die zowel elektrisch kunnen stimuleren alsook op diverse plaatsen de elektrische activiteit van het brein kunnen meten, hetgeen belangrijk is voor de nauwkeurige navigatie met deze elektroden door het brein naar de precieze plaats voor stimulatie. Voor de validatie van deze techniek zijn NHP onmisbaar. Fundamenteel NHP-onderzoek draagt ook bij aan de ontwikkeling van prothesen voor patiënten met ernstige uitvalsverschijnselen, zoals visuele prothesen voor het herstel van visuele functies, vestibulaire implantaten voor het herstel van de evenwichtsfuncties, en cochleaire implantaten, die doven weer kunnen laten horen en prothesen voor de aansturing van het bewegingsapparaat na verlammingen. NHP spelen een centrale rol in de ontwikkeling van deze implantaten omdat hun zintuiglijke functies sterk overeenkomen met deze van de mens. Hoewel veel van het fundamentele onderzoek wordt uitgevoerd in muizen en ratten blijken de resultaten vaak lastig te vertalen naar de menselijke situatie.

Het gebruik van alternatieve methoden

Hersenonderzoekers kunnen voor een aantal wetenschappelijke vraagstellingen gebruik maken van meetmethodes die bij mensen kunnen worden toegepast. Technieken voor niet-invasieve beeldvorming (neuro-imaging) van de hersenen en psychofysische methoden worden veelvuldig gebruikt bij proefpersonen en patiënten. Hoewel dit type onderzoek waarde op zich heeft en relevante aanvullingen biedt op het onderzoek met NHP en andere diermodellen, is het geen volwaardig alternatief. De reden is dat niet-invasieve neuro-imaging technieken zoals functionele MRI (fMRI; een te beperkte temporele resolutie) en magnetische encefalografie (MEG; een te beperkte spatiële resolutie) beperkingen hebben. Een methode met een hoge spatiële en temporele resolutie voor onderzoek bij de mens is niet voorhanden. De interpretatie van deze neuro-imaging signalen is voor een belangrijk deel afhankelijk van metingen die bij NHP worden verricht want het invasieve onderzoek dat noodzakelijk zou zijn om de vereiste informatie bij menselijke proefpersonen of patiënten te verwerven, is om ethische redenen niet toelaatbaar. Een uitzondering hierop geldt voor patiënten waarbij in de hersenen gemeten wordt voor medische doeleinden, zoals bij epilepsie om de haard van epileptische activiteit te kunnen vaststellen en bij patiënten waarbij elektroden in het brein worden geplaatst voor deep-brain stimulatie. Deze metingen kunnen echter slechts worden verricht in een zeer beperkt aantal patiënten en hersenstructuren en vormen geen volwaardig alternatief voor onderzoek met NHP.

Daarnaast wordt veelvuldig gebruik van computermodellen. Deze kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het onderzoek naar cognitieve functies. Dergelijke modellen kunnen de experimenten gericht sturen, en de interpretatie van de complexe gegevens kanaliseren, maar staan nog in de kinderschoenen vanwege de beperkte kennis over het brein.

BIJLAGE F.

BRIEF VAN DE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE



SOCIETY for
NEUROSCIENCE

1121 14th Street NW
Suite 1010
Washington, DC 20005

Phone (202) 962-4000
Fax (202) 962-4941
Web SFN.org

January 7, 2014

Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW)
PO Box 19121
NL-1000 GC Amsterdam
The Netherlands

KONINKLIJKE NEDERLANDSE AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN	
No.	47 436
Ingek.	14 JAN 2014
Actie:	Kopie hier:
BwK	

Dear members of the KNAW committee on the use of non-human primates in research:

This letter is to state the Society for Neuroscience's strong support for the responsible use of animals in research, including the use of non-human primates (NHPs) in brain research. The Society for Neuroscience is the world's largest organization devoted to understanding the brain and nervous system. The organization has nearly 42,000 members in more than 90 countries and 130 chapters worldwide. The Society for Neuroscience is dedicated to encourage neuroscience research and support the responsible use of animals in biomedical research.

Although major advances have been made in our understanding of the human brain in the past 50 years, our knowledge remains staggeringly incomplete. Many important open research questions cannot be tackled without animal models. Because of the remarkable similarities of the human and non-human primate (NHP) brain, the NHP is the best model system to pursue a large number of these important questions. The Society for Neuroscience therefore strongly supports the use of NHPs. Moreover, the Society for Neuroscience anticipates that the use of NHPs in brain research will remain crucial for continued advances in neuroscience (Weatherhall, 2006), which are necessary both in more fundamental and more applied/translational fields of brain research.

Basic research involving NHPs is providing important new insights in many fields, including sensation and perception, the control of movement, attention, decision making, reward processing, learning and memory, emotion and motivation, and consciousness. In each of these domains, our current insights would not have been possible without the use of NHPs (and other animal models). The reason is that research into these cognitive functions at the neuronal level in healthy brains can only be done with NHPs. The NHP brain has a structural and functional similarity to the human brain that surpasses that of all other animal models, such as mice, rats, and cats, which makes the NHP a necessary model for the fundamental study of human brain function.

The insights derived from fundamental NHP brain research are also crucial for our progress in the development of new therapeutic strategies to combat diseases of the human brain. Hence, there is a continuous interaction between fundamental, translational, and applied medical research in neuroscience. Research with NHPs has led to many medical breakthroughs, such as the development of deep brain stimulation (e.g., in Parkinson's disease) and new sensorimotor

prosthetic limbs for patients suffering from paralysis. NHPs are also increasingly important to study effects of (and remedies for) drug addiction, learning and memory deficits (Alzheimer's), and other afflictions. It is becoming increasingly clear that data and experimental treatments derived from non-NHP animal models are not always easily transferred to the human, whereas translation from NHPs to humans is more successful. In view of the enormous financial cost of brain disorders (ca. 800 billion Euros per year in the EU), as well as the human cost in terms of quality of life, research involving NHP models is of great societal importance. This need for NHP research was outlined in the SCHER report from 2009 and is reflected by the new EU directive that regulates animal research in Europe. The directive explicitly permits the use of NHP research for basic and translational research.

Importantly, whenever the research question permits, researchers worldwide make use of indirect techniques to measure human brain activity, including methods based on blood flow, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), and methods that measure aggregated electrical or magnetic fields, such as electro-encephalography (EEG) and magneto-encephalography (MEG). However, these techniques do not provide the temporal and spatial accuracy provided by the study of individual neurons. Thus, NHP data are often necessary for the interpretation of data of human brain measurement techniques (fMRI, EEG, MEG). Moreover, for the majority of medical applications, insight into human brain function at the neuronal (and molecular) level is required, and these insights cannot come from human techniques alone. It is also important to realize that research with NHPs acts as an important bridge between experimental treatments developed in e.g. rodents to their application in humans.

The Society for Neuroscience advocates that animal models are vital and irreplaceable for scientific progress. Yet, animal models must be used appropriately and within humane guidelines, carrying out research that maximizes scientific advancement with the least amount of animal suffering. As scientists pursue these advances, we strive to replace and reduce the number of animals wherever scientifically justifiable, and continuously refine experimental procedures to improve animal welfare. In the case of NHP research, this means (1) NHPs should be *replaced* by other models if possible, (2) the number of NHPs used in any single experiment should be *reduced* to the smallest possible number, and (3) techniques applied in NHP research should be continually *refined*. Therefore, NHP use in experiments must be planned and performed with extreme care and at the highest ethical standards. This code of conduct is fully in line with the EU directive.

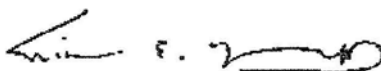
Importantly, the EU directive does not exclude fundamental research in NHPs, and explicitly permits it if there are no alternatives. Hence, any implementation of the directive into national legislation that limits the use of NHPs to applied research with direct importance for human health would fundamentally go against the EU directive. Such implementation would lead to an outsourcing of strategically important research beyond the borders of Europe, and would come at a significant societal cost.

For all of the above reasons, we advise the KNAW to fully support the scientifically and ethically responsible use of NHPs in fundamental and translational neuroscience.

Sincerely,



Carol Mason, PhD
Member, Institute of Medicine of the National Academies, United States of America;
President, Society for Neuroscience



Michael E. Goldberg, MD
Member, National Academy of Sciences, United States of America;
Past President, Society for Neuroscience;
Chair, SfN Committee on Animals in Research

BIJLAGE G.

BRIEF VAN DE FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES

FENS Federation of
European
Neuroscience
Societies

To Prof. Dr. C.C.A.M. Gielen
Chair of the KNAW Committee
on the use of Nonhuman Primates

Marian JOËLS
President
Federation of European Neuroscience Societies
11 Rue d'Égmont, 1000 - Brussels, Belgium
www.fens.org

Dear committee members,

With this letter the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) would like to express its support for the responsible use of non-human primates (NHPs) in the Netherlands. Research with NHPs has greatly advanced our understanding of biology. It has led to the development of crucial medical treatments because of the biological similarity to humans. The spectrum of these advances includes basic physiology, immunology, infectious diseases, genetics, pharmacology, reproductive biology, and last but not least neuroscience.

FENS is committed to advancing neuroscience, given the importance of brain research and its impact both at the individual and community level. With forty-one member societies across 32 European Countries, it represents more than 20.000 European neuroscientists. FENS firmly believes that the study of NHPs will remain indispensable for the neurosciences in the next decades, especially in the field of systems and cognitive neuroscience. Cognition is the result of interconnected and complex neural circuits, which have evolved differently in animal species. Of all animal models used in neuroscience, the NHP brain is most similar to that of humans. The study of the monkey brain is essential to understand the neural underpinnings of behavior and cognition. Indeed, the ultimate goal of researchers in this field is to understand the neural processes underlying perception, memory, learning, emotion, decision-making, communication, and planning - in short, to understand the biological basis of mental life. Non-human primates have forward-facing eyes and engage in complex visual-motor behavior, making them particularly suitable for these studies. Success in this effort will illuminate the sources of normal cognition and behavior and provide information for understanding and treating the many neurological and psychiatric diseases that devastate the mental and behavioral capacities of afflicted persons.

Current non-invasive neuroimaging techniques in humans supplement, but will not replace, NHP studies in the foreseeable future. Methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetic encephalography (MEG) are limited in their spatial and temporal resolution, because these techniques rely on indirect measures of neural activity (like local

blood flow, or ionic currents of vast numbers of neurons). These methods provide an important, yet indirect way to study the mechanisms by which brain cells encode and decode information, and control behavior. Advances in the field require studies with high temporal and spatial resolution during cognitive functioning, and this is presently only possible in experimental animals. These animal models are also important to establish cause and effect – whereas imaging methods can only show that certain systems are active during certain tasks. There are also non-invasive techniques that interfere with activity in the human brain, such as transcranial magnetic stimulation. However, the specificity of these techniques is limited and the mechanisms by which these techniques influence neuronal activity are not yet well understood, which is why NHP research will remain important for these causal studies. The FENS is of the opinion that computational modeling provides important contributions to the study of cognitive functions, but also this field relies on solid experimental evidence from a functioning central nervous system that produces intelligent behavior, including research with NHPs.

Research involving NHPs has resulted in several important clinical applications. For example, NHP research has been crucial for the development of deep-brain stimulation, which contributes to the treatment of Parkinson's and other movement disorders, a treatment that has now benefited over 200,000 patients worldwide. Furthermore, a first monkey model of Huntington's disease was recently developed. Fundamental research into the neural control of reaching and grasping in monkeys is also a major driving force behind the development of neuroprosthetic devices for paralyzed patients. Other neuroprosthetic devices involve artificial sensory interfaces, such as cochlear implants that enable the deaf to hear, and eventually an artificial retina to restore vision. NHPs are increasingly used in studies of pathological ageing (Alzheimer's), as it is becoming increasingly clear that results from research in rats and mice are more difficult to translate to humans. Furthermore, NHP models are important for the study of MS as is carried out at the BPRC. These trends in research make it evident that NHPs will remain important for neuroscience in the foreseeable future.

Although research is sometimes divided into basic (fundamental) and applied (clinical) research, it is important to realize that these two areas of biomedical research continually interact. Indeed, biomedical (neuroscience) research forms a continuum, stretching from basic studies of normal functions to their breakdown in diseases and the development of therapies. FENS therefore is convinced that it would be unwise to restrict research with NHPs to specific human diseases, because applied research cannot function when isolated from basic research. Moreover, the core ideas underlying the majority of significant advances in medicine originated from extensive fundamental research on normal structure and function.

There are several institutes in the Netherlands that perform NHP research at the highest level, and some of them perform neuroscience research. These neuroscience groups do so in a broader context, as they perform flanking studies in humans and other animal models as well. FENS is of the opinion that such a multidisciplinary approach is of great value, and should not be impeded by e.g. centralizing NHP research into a single research facility as it might even hamper the efforts of scientists to replace NHP models with other animal models in experiments where this is possible.

FENS foresees a greater need for NHP research in the near future, e.g., for personalized medicine and neurodegenerative diseases in an aging society. This continuing need is reflected in the 2010 EU directive on animal experimentation (2010/63/EU), which recognizes that research involving NHPs cannot be replaced in the foreseeable future. FENS therefore advises this committee to support the NHP research carried out at the different outstanding institutes in the Netherlands.

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marian Joëls', with a horizontal line underneath.

Marian Joëls

FENS President

BIJLAGE H.

NOTITIE MW. VAN LOOKEREN

CAMPAGNE

Notitie t.b.v. het advies van de KNAW aan de overheid over het gebruik van non-humane primaten bij het wetenschappelijk onderzoek.

Sinds begin vorig decennium aan het licht kwam hoe onhoudbaar de situatie in het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk was geworden, is onder grote maatschappelijke druk de overheid zich ermee gaan bemoeien. Dit heeft geresulteerd in een proefdiercentrum met o.a. een huisvesting die als voorbeeld kan dienen en de belangstelling wereldwijd heeft gewekt. In mijn optiek (ik sta hierin niet alleen) zou het ideaal zijn het apenonderzoek in Nederland te concentreren op deze éne locatie: het BPRC in Rijswijk. Het BPRC beschikt over een befaamde gedragsdeskundige met deskundige staf, over gespecialiseerde verzorgers in voldoende aantal, over binnen- en (behalve voor dieren in de proef) buitenruimtes met zeer creatief verrijkmateriaal. Er zijn goed geoutilleerde labs en één onderzoeksgroep richt zich speciaal op het ontwikkelen van alternatieven.

Het idee van centralisatie stuit – niet verwonderlijk – op weerstand bij onderzoekers. Wat is gemakkelijker dan een aap naast of liever nog in je lab te hebben. Nederland is echter een klein land met afstanden die gemakkelijk zijn te overbruggen en om het reizen van de onderzoeker te beperken, zouden de experimenten in bepaalde gevallen alvast geheel of gedeeltelijk door de veterinairs en biotechnici van het BPRC kunnen worden uitgevoerd.

Apenonderzoek concentreert zich op dit moment in vier plaatsen: Nijmegen, Rotterdam, Amsterdam en Rijswijk. De huisvesting en de behandeling van- en omgang met de non-humane primaten stellen hoge eisen en verlangen speciale expertise. Deze expertise is niet door elke instelling adequaat in te vullen en zo heeft TNO bijvoorbeeld twee jaar geleden het hele apenonderzoek af gestoten. Zo zijn er meer. Het siert ze: als je het niet goed kunt doen, doe het dan vooral NIET.

Het is, gezien de huidige situatie, realistisch om een centralisatie in te voeren in stappen. In Nijmegen en Amsterdam worden apen voornamelijk gebruikt in het hersenonderzoek, in het BPRC in onderzoek naar ziektes als malaria, aids, TBC, MS,

Parkinson e.d. en in Rotterdam voor studies naar virussen. Het koppelen van Nijmegen en Amsterdam en – vanwege de zeer grote nabijheid – Rotterdam en het BPRC ligt in de rede. Verheugend is dat er steeds meer samenwerking wordt gezocht, maar dat zou zeker niet alleen op wetenschappelijk gebied tot mooiere resultaten moeten leiden, maar ook op het gebied van de 3 V's. Verfijning zou daarbij bijzondere aandacht moeten krijgen. Denk aan minder invasieve methodes, het gebruik van apparatuur die het minste leed veroorzaakt (dus geen ouderwetse afdankertjes) en niet in de laatste plaats door training van de dieren. De huisvesting is lang niet overal even goed, zo is er op de meeste locaties geen daglicht. Gezegd moet worden dat de laatste jaren moeite is gedaan de ruimtes aan te passen en dat er bij mijn weten geen eenzame opsluiting op permanente basis meer plaatsvindt. Maar met het BPRC in de buurt is het jammer veel te investeren in iets dat toch niet ideaal is. In Rotterdam wordt al jaren op nieuwbouw gewacht. Misschien is Rotterdam daarom het meest geschikt – ook al vanwege de locatie t.o.v. Rijswijk – om eens een proef te nemen met het overplaatsen van dieren naar het BPRC.

Een punt van aandacht is ook het onderwijs. In het algemeen, dus ook bij het apenonderzoek, dient de mentaliteit van de onderzoeker zodanig beïnvloed te worden dat deze uit zichzelf al de grootste terughoudendheid betracht en niet door een proefdierdeskundige of door de DEC tot de orde moet worden geroepen. Dat vereist nogal wat educatie, omdat er tegenwoordig zoveel buitenlanders uit verre oorden in Nederland studeren. Hier moet men volgens mij een apostolische ijver aan den dag leggen.

De dierexperimenten kunnen ook beperkt worden door data te verzamelen en te delen, dan hoeft niet hier te gebeuren wat elders al is gedaan. Ook kunnen bij dezelfde proef meerdere data worden aangeleverd ten behoeve van meerdere onderzoeken. Sharing dus waar dat ook maar enigszins kan, zeker ook van best practices. (Ik hoop dat dit een open deur is).

Ten slotte wil ik pleiten om een bovengrens te stellen aan wat een dier, in het bijzonder een non-humane primate, mag worden aangedaan. Dat is een zeer actueel discussiepunt in de proefdierwereld. Ook de groep die ik mede heb opgericht, TRAIN (Three R's Alternatives Initiating Network), heeft dit onderwerp geagendeerd en voorjaar 2014 wordt er in Hannover, Duitsland, een heel symposium aan gewijd. De nieuwe Europese richtlijnen gaan wat de beoordeling van het ongerief betreft, minder ver dan in Nederland gebruikelijk is. Nederland let op uw zaak!

Het zou prachtig zijn als de KNAW aan de staatssecretaris haar intentie verklaart om in een aantal stappen te komen tot meer concentratie van de experimenten op non-humane primaten, die dan wel onder de beste omstandigheden gehouden worden. De grootst mogelijke aandacht voor een geleidelijke afname van het aantal proeven dient voorop te staan. Dit kan door veel energie te steken in het vinden van alternatieven en door nog zorgvuldiger aan te tonen dat de proef absoluut noodzakelijk is, waarbij de bovengrens van het lijden niet overschreden mag worden. Niet-invasieve methodes dienen de prioriteit te hebben.

De KNAW heeft grote invloed, zowel op de overheid als op de wetenschappelijke wereld. Zij zou boven zichzelf moeten uitstijgen door niet uitsluitend oog te hebben

voor het wetenschappelijke belang. Zij zou moeten bedenken dat zonder een aantoonbare inzet om er alles aan te doen de dieren te sparen en ze op alle gebied met de grootste zorg te omringen, er wel eens een totaal verbod op proeven met non-humane primaten in het verschiet kan liggen. Proeven met chimpansees zijn hier al verboden. Met de juiste communicatiemethoden kan de KNAW groot respect verwerven van een maatschappij die steeds meer bezwaren heeft tegen dierproeven, in het bijzonder die met non-humane primaten.

Netty van Lookeren Campagne, december 2013

BIJLAGE I.

NOTITIE VAN STICHTING PROEFDIERVRIJ

Aan KNAW Commissie onderzoek niet-humane primaten

Notitie visie Stichting Proefdiervrij inzake onderzoek met niet-humane primaten

Geachte leden van de commissie,

Hierbij bied ik u onze zienswijze ten aanzien van dierproeven, ook op niet-mensapen (NHP), aan. Stichting Proefdiervrij is absoluut voor de ontwikkeling van goede en veilige geneesmiddelen alsook de ontwikkeling van fundamentele biologische kennis. Alleen het middel daarvoor – de dierproef – vinden we problematisch, zowel op ethische als wetenschappelijke gronden.

Onderzoek op apen begint uiteraard met een onderzoeksvraag. Er valt winst te behalen wanneer deze eventueel zo kan worden gesteld zodat er geen dieren, laat staan apen, nodig zijn. Dit behoeft discussie inzake wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie waarin de probleemstelling van alle kanten wordt bekeken zonder daarbij eerst aan dierproeven te denken maar methodieken en mogelijkheden zo breed mogelijk te bezien. Ook zou voorafgaand een verplichte systematische review, wanneer het een onderzoek op NHP's betreft, kunnen leiden tot het niet doen van de proef, het herzien van de onderzoeksvraag of aanpassingen aangaande de diersoort en/of aantallen dieren.

Ethisch gezien ligt onderzoek op apen moeilijk. Wanneer het onderzoek wetenschappelijk en maatschappelijk weinig tot niets oplevert, dan zou het betreffende onderzoek stop gezet moeten worden. De herziene *Wet op de Dierproeven* geeft hier misschien de mogelijkheid toe. De wet vereist dat retrospectief onderzoek plaatsvindt wanneer experimenten op NHP's hebben plaatsgevonden. Dat is een uitgelezen kans om te onderzoeken of er ook daadwerkelijk resultaten zijn behaald. Indien dat niet zo is geeft dat aanleiding het onderzoek te herzien en eventueel stop te zetten.

Ten slotte is het belangrijk enkele proefschriften te noemen. Ten eerste dat van

Peter van Meer. Hij is gepromoveerd op zijn onderzoek naar de voorspelbaarheid van dierproeven inzake bijwerkingen van geneesmiddelen. Dit heeft hij middels inzage in registratiedossiers uitgevoerd. Eén van zijn conclusies richtte zich op monoclonale antilichamen, waarbij de aap meestal als relevant model wordt gebruikt om ze te testen alvorens de klinische trials starten. Hij geeft een wetenschappelijke onderbouwing dat de bijwerkingen, afkomstig van het farmacologisch effect of immuniteitsreacties, goed te voorspellen zijn. De proeven op apen voegen niets toe aan die kennis. Dit soort onderzoek geeft aanleiding tot het herzien van onderzoeksmethoden en/of regelgeving daarop.

Ten tweede het proefschrift van Marlous Kooijman. Zij heeft onderzoek gedaan naar de implementatie en acceptatie van alternatieven voor dierproeven. De implementatie blijft ernstig achter. Enerzijds heeft dat te maken met een 'lock in' van dierproeven. Ze worden al lang gezien als 'gouden standaard', terwijl deze stelling nooit bewezen is. Anderzijds blijkt de validatie van dergelijke nieuwe methoden achter te blijven. Dit geldt ook voor de nieuwe methodieken die proefdieren, ook NHP's, overbodig maken. Het is belangrijk om daar in de zoektocht naar proefdiervrije methoden aandacht aan te besteden.

Ik zie er naar uit u te ontmoeten.

Met vriendelijke groet,

Christiaan Wittevrongel
Senior beleidsmedewerker
Stichting Proefdiervrij

BIJLAGE J.

VERSLAG GESPREK MET EDEV

Datum en plaats: 10 januari 2014; Reehorst te Ede

Aanwezigen: Gasten: Een Dier Een Vriend (EDEV): Geoffrey Deckers (GD; voorzitter) en Rosella D'angeli; Commissieleden: prof. Stan Gielen (voorzitter), prof. Henk Goos en prof. Elsbeth Stassen; en Jaap Kuiper (secretaris).

De voorzitter schetst de achtergronden van en de opdracht aan de Commissie NHP en de vragen die de staatssecretaris van OCW mede namens EZ aan de KNAW heeft gesteld en geeft aan welke werkwijze de Commissie hanteert. Hierbij wil de Commissie de nodige zorgvuldigheid in acht nemen. Hierdoor zal het advies niet voor maart 2014 gereedkomen. Input van diverse kanten, waaronder dat van EDEV, wordt op prijs gesteld. Vandaar een aantal hoorzittingen, waaronder die van vandaag.

RD vraagt welke andere partijen er door de Commissie worden gehoord. De voorzitter geeft de stand van zaken weer.

RD schetst in het kort de opvattingen van EDEV: dierproeven zijn geen goed middel om ziekten te bestrijden, aangezien dieren anders reageren dan mensen. Door het doen van dierproeven kunnen de werkelijke oorzaken van ziekten bij de mens niet worden opgespoord en daardoor ook niet genezen. Omdat de ziekte van de mens bij proefdieren niet spontaan voorkomt, moet deze kunstmatig en symptomatisch worden opgeroepen. De chimpansees zijn mede om die reden gepensioneerd en het is dan niet logisch dat onderzoek met apen die verder weg staan van de mens dan chimpansees dan wel geschikt zouden zijn. Zij wijst op de brief die destijds door minister Hermans naar de Tweede Kamer is gestuurd waarin de afbouw van proeven op apen wordt aangekondigd en de reductie van de fokkolonie bij het BPRC. Het is voor EDEV volstrekt onduidelijk waarom er nog steeds zoveel apen bij het BPRC zijn gehuisvest. EDEV streeft naar sluiting van het BPRC.

Verder wijst RD er op dat de ontwikkeling van alternatieven beloofd zou moeten worden en niet de inzet van dierproeven. Zij verwijst hierbij naar prof. Schellekens. Op de vraag vanuit de Commissie of EDEV in principe tegen het gebruik van dieren voor onderzoek is antwoordt RD dat dierproeven niets oplossen, dat men te weinig bezig is om innovatieve onderzoeksmethoden te ontwikkelen en toe te passen en te makkelijk blijft doen zoals men gewend is.

GD vult aan dat 90% van de dierproeven resultaten geven die niet toepasbaar zijn op de mens en dat het bovendien droevig is gesteld met de reproduceerbaarheid van de proeven met dieren. Hij geeft aan dat hij een rondleiding op het BPRC heeft gekregen toen hij 16 jaar oud was (nu 30 jaar geleden), hij heeft dat toen als schokkend ervaren. Daarna mocht hij nog één keer naar binnen. Tegenwoordig mogen zowel hij als RD niet naar binnen en wordt er door het BPRC geen antwoord gegeven op hun vragen, noch op uitnodigingen tot gesprek.

De voorzitter geeft aan dat er de afgelopen tijd veel veranderd is. Niet alleen waar het de huisvesting en het welzijn van de dieren betreft, maar ook waar het de onderbouwing betreft die nodig is om überhaupt experimenten met primaten te mogen uitvoeren. Vanuit de Commissie wordt er op gewezen dat er in de nieuwe *Wet op de Dierproeven* een verantwoordingsplicht staat met een evaluatie van de resultaten van de dierexperimenten.

GD wijst op het recente proefschrift van Van Meer (UU) waaruit blijkt dat veel dierexperimenten onnodig zijn gebleken waar het het onderzoek naar veiligheid (bijwerkingen) van geneesmiddelen betreft. De voorzitter acht dergelijk evaluatie onderzoek een prima bijdrage aan de discussie omtrent het gebruik van proefdieren en stelt dat dit meer structureel zou moeten gebeuren. Hierbij zou ook grote openheid betracht moeten worden.

RD wijst op een RGO rapport waarin wordt gesteld dat de wetenschappelijke onmisbaarheid van het BPRC niet is aangetoond. In de nog steeds voortdurende discussie zou het BPRC zijn onmisbaarheid moeten aantonen. Waar blijven de in het vooruitzicht gestelde geneesmiddelen (voor malaria bv) en welke zijn ontwikkeld met de aldaar uitgevoerde experimenten?

GD wijst er op dat het aantal apen bij het BPRC nog steeds veel te hoog is. En waarom dat zo is weten ook de ambtenaren die men heeft gesproken niet. Volgens RD zou de fokgroep al veel kleiner moeten zijn.

De voorzitter geeft aan dat het BPRC en Hartelust BV (Tilburg) de enige leveranciers van apen voor experimenten zijn in Nederland en vraagt of – als er proeven blijven worden gedaan – het de voorkeur zou verdienen om de dieren uitsluitend via het BPRC te betrekken.

RD zegt op een andere lijn te zitten, namelijk het volledig stoppen van de dierexperimenten.

GD wijst er op dat de politiek destijds heeft gezegd dat de aantallen apen bij het BPRC naar nul zouden gaan en men zou aldaar nu al met veel minder (fok)apen toekunnen. Ook het onderzoek met penseelapen zou moeten worden gestopt; hierbij tekent GD aan het vreemd te vinden dat er maar drie dieren per jaar worden gebruikt op een totaal aantal van 150. De java-apen uit Utrecht voor gedragsonderzoek zijn volgens GD een ander verhaal.

GD zegt het voorts te betreuren dat BPRC directeur Bontrop weigert met media te spreken – laat staan een filmploeg binnenlaat; dit suggereert dat er nog steeds veel te verbergen valt. Als je trots bent op je werk laat je zien wat je doet en waarom. De

commissie toont zich een voorstander van openheid.

Volgens GD gebruikt het Erasmus MC dieren die uit China worden geïmporteerd. GD zegt dat hij filmopnames heeft over vangsten in het wild in o.a. Vietnam en Indonesië en dat deze dieren vervolgens onder slechte omstandigheden naar China worden vervoerd waar ze dan 'ineens legaal worden'. Een apenhandelaar als Hartelust haalt zijn 'legale' apen o.a. in China en Vietnam.

De voorzitter wijst er op dat in de KNAW-rapporten uit 2001 en 2002 nog geen aandacht was voor onderzoek op het terrein van de neurowetenschappen en vraagt de gasten om eventuele informatie van hun kant over het belang van dit onderzoek of het ontbreken daarvan naar het secretariaat van de Commissie te sturen. GD geeft aan dat te bezien. (nagekomen bericht van GD op 10 maart 2014: op de vraag over voors en tegens van onderzoek op het gebied van neurowetenschappen – zonder nadere specificatie of precieze informatie over de dierproeven waar men het over heeft – is natuurlijk geen antwoord mogelijk. Ik neem aan dat de KNAW dan ook geen wetenschappelijk oordeel of waarde aan deze experimenten gaat toewijzen). GD geeft aan ten eerste niet te weten welke instituten het genoemde onderzoek uitvoeren en geen idee te hebben wat voor onderzoek dat is omdat men dit geheim houdt. De commissie geeft aan dat het om onderzoek met apen gaat bij het Nederlands Herseninstituut te Amsterdam en de Radboud Universiteit Nijmegen. De voorzitter suggereert desgevraagd om waar het Nijmegen betreft een verzoek om informatie te richten aan het college van bestuur van de RU Nijmegen; voorts is hij bereid om eventueel te bemiddelen bij het uitblijven van een positieve reactie.

Het gesprek wordt daarmee afgesloten en de voorzitter dankt de gasten voor hun komst en de open gedachtewisseling.

Naschrift EDEV voorzitter GD ten behoeve van het verslag:

Aangezien we uitgenodigd zijn door de KNAW gaan we uit van een wetenschappelijke aanpak voor dit vraagstuk. Wetenschap is in ieder geval resultaten genereren onder vastgestelde, beschreven methodieken. De uitkomsten moeten reproduceerbaar zijn en toetsbare uitkomst hebben.

Dierproeven hebben dit alles niet. Dierproeven voldoen niet eens aan de basisregels van goed wetenschappelijk onderzoek. We hopen dan ook dat de KNAW als wetenschappelijk instituut de wetenschap uitvoert zoals het de bedoeling is: eerlijk en objectief.

Het uitnodigen van tegenstanders van experimenten op dieren op de ene dag en de voorstanders (de mensen die zelf dat soort dierproeven uitvoeren) op de andere dag en dan de meningen op een rij zetten zal gegarandeerd een voorspelbare uitkomst hebben. De meningen zijn verdeeld. Daarom moet er gekeken worden naar het wetenschappelijk nut en de voorspellende waarde van dierproeven. Keer op keer blijkt uit wetenschappelijk onderzoek dat het nut nihil is en de voorspellende waarde in meer dan 90% van de gevallen niet bestaat; daar komen dan nog de gevaren voor de

volksgezondheid bovenop. Dat zijn de feiten waar de KNAW iets mee zou moeten doen. Wanneer dat laatste niet wordt meegenomen in het advies aan de staatssecretaris is er geen wetenschappelijke basis.

BIJLAGE K.
**VERSLAG GESPREK
MET MW. M. KUIL
(DIERENBESCHERMING)**

Verslag telefoongesprek mevr. M. Kuil van Dierenbescherming en dhr. Gielen, voorzitter KNAW-commissie, d.d. 11 maart 2014

Dhr. Gielen geeft een korte samenvatting van de stand van zaken m.b.t. de werkzaamheden van de KNAW-commissie en van de belangrijkste aanbevelingen, die waarschijnlijk in het rapport opgenomen zullen worden:

- Standpunt “nee tenzij”, waarbij er zwaarwegende en overtuigende wetenschappelijke en/of maatschappelijke argumenten moeten zijn om onderzoek met NHP te kunnen toestaan.
- Alle dieren, die voor NHP experimenten noodzakelijk worden geacht in Nederland, dienen betrokken te worden van het BPRC te Rijswijk tenzij er overtuigende argumenten bestaan om van levering door BPRC af te wijken.
- Alle medische handelingen met en het veterinaire toezicht op de gezondheid van NHP op het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam, de Radboud Universiteit te Nijmegen en het Erasmus MC te Rotterdam dienen onder de verantwoordelijkheid te vallen van het BPRC.
- Reductie van contract onderzoek met NHP op BPRC. Gepaard aan de gewenste reductie dient zich de noodzaak aan om de basis financiering van het BPRC te verhogen. Dit zal leiden tot een reductie van het aantal experimenten met NHP gefinancierd door het bedrijfsleven.
- Overheidsrichtlijnen schrijven uitgebreide testen bij NHP voor van biotechnologie producten op mogelijke bijwerkingen en veiligheid voordat het gebruik van deze middelen bij de mens is toegestaan. Recente studies hebben aangetoond dat veel van deze testen om uiteenlopende redenen zinloos zijn. De commissie roept de overheid op om deze richtlijnen aan te passen, waardoor op termijn een aanzienlijke reductie van experimenten met NHP gerealiseerd kan worden. De commissie beveelt de overheid aan om dit in internationaal verband te entameren.
- Subsidiegevende instanties die betrokken zijn bij onderzoek met NHP dienen ook

middelen beschikbaar te stellen om de resultaten van onderzoek met NHP periodiek systematisch en objectief te evalueren. Dit bevordert openheid en transparantie over nut en noodzaak van NHP experimenten en de resultaten van deze experimenten.

Mevrouw Kuil geeft de volgende punten aan:

- De Dierenbescherming zet zich in voor opheffen van alle dierexperimenten. De NHP nemen als proefdieren geen aparte status in in vergelijking met andere diersoorten die als proefdier worden gebruikt. Wel zijn de eisen van bijv. huisvesting en verzorging dermate veeleisender, zodat – mocht een instelling daaraan niet kan voldoen – het lijden van de dieren hoger is en dit meer aandacht verdient. De dierenbescherming heeft zich in 2002 sterk ingespannen om het BPRC te sluiten vanwege de slechte huisvesting van de dieren in die tijd. Tevens was de dierenbescherming sterk gericht tegen actieve werving van BPRC in die tijd voor onderzoek ten behoeve van bedrijven.
- De Dierenbescherming is verheugd dat naar aanleiding van de acties in 2002 de huisvesting en verzorging van de NHP op het BPRC zeer verbeterd is en nu zonder meer goed is. Gezien het eerste bulletpoint en het feit dat instellingen die nu in Nederland NHP gebruiken, met uitzondering van het BPRC, moeilijk kunnen voldoen aan goede huisvesting, wenst de Dierenbescherming dat al het onderzoek met NHP uitgevoerd wordt bij het BPRC.
- De Dierenbescherming bepleit grotere openheid en transparantie dan nu het geval is m.b.t. dierproeven en ziet daartoe kansen met de inwerkingtreding van de gewijzigde *Wet op de Dierproeven*.
- De Dierenbescherming bepleit het belang van gedegen toetsing van dierexperimenten waarbij ethische en maatschappelijke aspecten een cruciale rol gaan spelen. Expliciet moet duidelijk gemaakt worden op welke wijze de doeleinden van de dierproeven in het algemeen en die in het bijzonder met NHP een bijdrage leveren aan de samenleving.
- Communicatie naar het publiek over dierproeven is zeer gewenst en noodzakelijk. De Dierenbescherming ziet voor zichzelf daarin een belangrijke rol weggelegd. De informatievoorziening over de dierproeven zal voor een belangrijk deel echter moeten komen van de onderzoeksinstellingen. Emoties spelen met name bij het gebruik van NHP een grote rol. De Dierenbescherming onderschrijft dan ook van harte de laatste bullet point van de commissie.
- De Dierenbescherming is zeer verheugd over het vijfde *bullet point* van de commissie, omdat zij onlangs een project is gestart voor het bepleiten van een verbod van veiligheidstesten op dieren, waaronder ook NHP. Dit om onder andere dezelfde redenen als is aangegeven door de commissie. (zie: <http://www.dierenbescherming.nl/NEE/>)
- De Dierenbescherming is voorstander van uitplaatsing van NHP na afloop van een experiment bij de Stichting AAP. Overwegingen over wat te doen met de NHP na het onderzoek dienen nadrukkelijk onderdeel te zijn van de projectvergunningaanvraag bij de CCD.

