

Van aap naar beter

Een verkenning en dialoog over proeven met apen

Rathenau Instituut op verzoek van het Ministerie van OCW

Den Haag, 17 januari 2017

Van aap naar beter
Een verkenning en dialoog over proeven met apen

Rathenau Instituut op verzoek van het Ministerie van OCW

Bij voorkeur citeren als:

Ingrid Geesink, Lisa van Bodegom en Melanie Peters, *Van aap naar beter - Een verkenning en dialoog over proeven met apen*. Den Haag, Rathenau Instituut 2017

Het Rathenau Instituut heeft een Open Access beleid. Rapporten, achtergrondstudies, wetenschappelijke artikelen, software worden vrij beschikbaar gepubliceerd. Onderzoeksgegevens komen beschikbaar met inachtneming van wettelijke bepalingen en ethische normen voor onderzoek over rechten van derden, privacy, en auteursrecht.

© Rathenau Instituut 2017

Verveelvoudigen en/of openbaarmaking van (delen van) dit werk voor creatieve, persoonlijke of educatieve doeleinden is toegestaan, mits kopieën niet gemaakt of gebruikt worden voor commerciële doeleinden en onder voorwaarde dat de kopieën de volledige bovenstaande referentie bevatten. In alle andere gevallen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

Rathenau Instituut
Anna van Saksenlaan 51
Postadres: Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
Telefoon: 070-342 15 42
E-mail: info@rathenau.nl
Website: www.rathenau.nl
Uitgever: Rathenau Instituut

Voorwoord

Tijdens het schrijven van dit voorwoord moet ik terugdenken aan een bijzondere bijeenkomst eind november 2016 in een zalencentrum bij een treinstation. We waren bewust neergestreken op onpartijdig terrein. We hadden organisaties uitgenodigd die zich bezighouden met proeven met apen. Veel mensen kenden elkaar en elkaars standpunten, maar hadden elkaar toch al jarenlang niet gesproken. Onder leiding van een onafhankelijke moderator gingen ze nu wél in dialoog met elkaar.

Wat mij positief verraste, was dat eigenlijk iedereen achter de stelling stond dat het zo langzamerhand niet meer verantwoord is om apen te gebruiken voor onderzoek. Natuurlijk had iedereen zo zijn mitsen en maren, maar in grote lijnen waren de deelnemers het met elkaar eens.

Voor u ligt het rapport "Van aap naar beter - Een verkenning en dialoog over proeven met apen". Aanleiding voor dit rapport vormt de wens van de Tweede Kamer om proeven met apen in Nederland af te bouwen. Hierop heeft het Ministerie van OCW gevraagd of het Rathenau Instituut een verkenning kon uitvoeren op basis waarvan een plan gemaakt kan worden om proeven met apen af te bouwen. Kanttekening was daarbij dat de afbouw geen acute gevolgen mag hebben voor de volksgezondheid.

In dit rapport geven we de huidige stand van zaken weer, inclusief enkele kerncijfers. We zoomen in op bestaande alternatieven en laten onder andere zien dat hét alternatief voor proeven met apen niet bestaat. In plaats van het zoeken daarnaar is een andere benadering nodig. Die is ingrijpend, maar leidt uiteindelijk tot beter onderzoek en betere antwoorden voor onze gezondheid. Nieuwe wetenschappelijke inzichten en de stand van techniek maken deze benadering mogelijk. Nederland kan opnieuw een voorloper zijn, net als eerder met het afschaffen van onderzoek met mensapen en proefdiergebruik voor cosmetica.

Achteraf blijkt het treinstation een mooie metafoor voor wat we tijdens de bijeenkomst deden. De deelnemers kwamen tot een gemeenschappelijk vertrekpunt en bespraken de verschillende routes om bij een gedeelde toekomstvisie uit te komen. De één kon het niet snel genoeg gaan; de ander wilde wel vooruit, maar vond dat er vooral geen stations moesten worden overgeslagen. In dit rapport zetten we de argumenten op een rij en de mogelijke routes en beslispunten om het onderzoek met apen af te bouwen.

Ik wil op deze plaats alle betrokkenen bedanken voor hun constructieve bijdragen. En ik hoop dat dit rapport de informatie en de argumenten geeft waarmee de Tweede Kamer tot weloverwogen besluiten kan komen.

Dr.ir. Melanie Peters
Directeur Rathenau Instituut

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
1 Inleiding	5
1.1 Aanleiding	5
1.2 Vraagstelling	6
1.3 Methode en aanpak	6
1.4 Leeswijzer	8
2 Stand van zaken: onderzoek met apen	9
2.1 De Wet op de dierproeven (Wod)	9
2.2 Huidige toepassingen en typen onderzoek	9
2.3 Kerncijfers apenonderzoek in Nederland	11
2.4 Internationale context	14
3 Alternatieven voor onderzoek met apen	15
3.1 Alternatieven en de 3Vs	15
3.2 Grenzen aan alternatieven	18
4 Routes naar een toekomst zonder apenonderzoek	21
4.1 Van 3Vs naar 3Bs	21
4.1.1 Betere wetenschap	22
4.1.2 Betere regels in een internationale wereld	26
4.1.3 Betere antwoorden op maatschappelijke vragen	27
4.2 Overwegingen bij minder proeven met apen	29
4.2.1 Stopzetten (direct of op termijn)	30
4.2.2 Voorwaarden stellen aan het type toe te laten onderzoek	30
5 Conclusie en samenvatting	32
5.1 Antwoorden op deelvragen	32
5.1.1 Deelvraag 1	32
5.1.2 Deelvraag 2	34
5.1.3 Deelvraag 3	37
5.2 Politieke keuzes bij de afbouw van het apenonderzoek in Nederland	39
5.2.1 Stopzetten (direct of op termijn)	40
5.2.2 Voorwaarden stellen aan het type toe te laten onderzoek	41
5.3 Ten slotte	43
Bijlage 1: Geraadpleegde bronnen	44
Bijlage 2: Geraadpleegde experts en stakeholders	50

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Aanleiding voor deze verkenning is de wens van de Tweede Kamer om zo snel mogelijk te komen tot een afbouw naar nul van het aantal proeven met apen (niet-humane primaten) in Nederland.¹ Die afbouw mag geen gevolgen hebben voor "...het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten, die de volksgezondheid bedreigen." (motie 2016: 32 336, nr. 56/57)²

De wens van de Kamer is ingegeven door verschillende overwegingen. Voor veel politici staat dierenwelzijn voorop, en de wens om dierenleed zoals ongerief bij proeven met apen te voorkomen. Ook wetenschappelijke argumenten spelen een rol in de discussie over nut en noodzaak van experimenten met apen, en van dierproeven in het algemeen. De wetenschappelijke waarde van de proeven zou beperkt zijn, omdat het apenmodel slechts gedeeltelijk ziekte kan voorspellen bij de mens en daarmee van weinig nut is voor patiënten van nu en straks. Ook zouden medisch-wetenschappelijke benaderingen (zoals *personalised medicine*) terrein winnen waarin proefdieren minder bruikbaar zijn. Tenslotte heeft de regering de afgelopen jaren herhaaldelijk toezeggingen gedaan over vermindering van dierproeven, inclusief experimenten met apen. Tijdens het AO Dierproeven van 15 mei 2013 uitte de Tweede Kamer opnieuw zorgen over het aantal proeven met apen en de voorraad dieren in het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk. Hierop vroeg de staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) met diens ambtgenoot van Economische Zaken (EZ) aan de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) om advies uit te brengen over het gebruik van niet-humane primaten in het publiek gefinancierde onderzoek in Nederland. Dit leidde in 2014 tot de publicatie *Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut en noodzaak?* Hierin concludeert de KNAW dat wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten, mits goed beargumenteerd en getoetst, aanvaardbaar en vooralsnog onmisbaar is. De Kamer wees dit advies echter af omdat de KNAW ook apenonderzoek uitvoert, en drong opnieuw aan op onafhankelijk onderzoek (Tweede Kamer 32 336, nr 58: p. 9). Op 2 maart 2016 heeft de staatssecretaris van OCW tijdens het VAO dierproeven toegezegd een onafhankelijke commissie in het leven te roepen voor een verkenning naar alternatieven voor proeven met apen op basis waarvan een afbouwplan kan worden gemaakt voor vermindering van het aantal dieren en proeven bij het BPRC.

¹ In deze verkenning is gekozen voor de term 'apen' in de betekenis van niet-humane primaten (NHP). Hieronder vallen o.a. makaken, waar het meeste onderzoek in Nederland op plaatsvindt. Voor een overzicht van de verschillende soorten zie <http://www.bprc.nl/nl/wat-zijn-primaten/>

² Zie: Tweede Kamer (2016) Motie van de leden Van Dekken en Rudmer Heerema, vergaderjaar 2015–2016, 32 336, nr. 56 <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-32336-56.html> en de gewijzigde motie nr. 57 ter vervanging van nr. 56.

In augustus 2016 ontving het Rathenau Instituut het volgende verzoek van OCW:

“Zou het Rathenau Instituut bereid en in staat zijn nog voor het eind van dit jaar [2016] een verkenning uit te voeren naar de stand van zaken op het gebied van alternatieven voor proeven met apen, nu en in de nabije toekomst, op basis waarvan een plan gemaakt kan worden om zo snel mogelijk te komen tot afbouw van proeven op niet-humane primaten naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten, die de volksgezondheid bedreigen?”

Deze rapportage is de weerslag van de verkenning die het Rathenau Instituut uitvoerde tussen september en december 2016.

1.2 Vraagstelling

De vraag die leidend is voor deze verkenning luidt:

Wat is de stand van zaken op het gebied van alternatieven voor proeven met apen, nu en in de nabije toekomst, en hoe kan zo snel mogelijk worden gekomen tot een plan voor afbouw naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten, die de volksgezondheid bedreigen?

Daaruit volgen drie deelvragen:

1. Welk onderzoek wordt er in Nederland gedaan met apen en is dat strikt noodzakelijk onderzoek (in relatie tot de directe bedreiging voor de volksgezondheid)?
2. Wat zijn de alternatieven en zijn het ook daadwerkelijk alternatieven voor onderzoek met apen?
3. Hoe kan worden afgebouwd naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra? Welke routes zijn er? En onder welke voorwaarden?

Deze drie deelvragen staan centraal in respectievelijk hoofdstuk 2, 3 en 4. Hoofdstuk 5 beantwoordt de vraag van de Kamer en geeft tevens een samenvatting van deze verkenning.

1.3 Methode en aanpak

De methode voor deze verkenning bestond uit drie onderdelen: deskresearch, expert-interviews en een stakeholdersdialoog. Het deskresearch was oriënterend van aard en omvatte een literatuurstudie, inclusief een verkenning van beschreven alternatieven, en een analyse van relevant Nederlands en Europees beleid op het gebied van dierexperimenten (met apen). Hierbij is voortgebouwd op bestaande kennis en inzichten, inclusief het laatste advies van het NCad in

december 2016. Ook zijn in dit kader wetenschappelijke conferenties bezocht over alternatieven voor dierproeven. Een overzicht van geraadpleegde bronnen staat in de literatuurlijst (bijlage 1).

Om posities in kaart te brengen en als voorbereiding op de stakeholdersdialoog zijn aanvullend gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van belanghebbenden en met experts over hun visie op het terugdringen van proeven met apen (zie bijlage 2). Onderwerpen waren onder meer de functie en waarde van dierproeven met apen, bestaande en toekomstige alternatieven, mogelijke gevolgen van de effecten van vermindering van proeven met apen in Nederland, trends in de verschillende soorten onderzoek en ontwikkelingen in het politieke en maatschappelijke debat over dierproeven in het algemeen en met apen in het bijzonder.

Op basis van literatuurstudie en de gesprekken is een analytische ordening gemaakt van verschillende argumenten die een rol spelen in het debat. Verschillende typen argumenten konden hierin onderscheiden worden: technologische mogelijkheden, het stimuleren van ontwikkelingen in wetenschap en innovatie, medische en klinische overwegingen voor het gebruik van apen, financieel-economische aspecten, ethische, maatschappelijke en politiek-bestuurlijke argumenten.³ Ook zijn de onderliggende waarden die daarbij een rol spelen in kaart gebracht, zoals:

- Dierenwelzijn en het voorkomen van dierenleed
- Volksgezondheid en publiek algemeen belang van bescherming tegen infectieziekten
- Veiligheid van medische producten
- Toegang tot therapieën voor zeldzame aandoeningen of chronische ziekten
- Wetenschap, innovatie, excellente kennis
- Economische waarde van bedrijfsmatige activiteiten en bestaande markten
- Transparantie en openheid in bestuur en beleid en in risicomanagement
- Publiek vertrouwen opbouwen.

Bovenstaande verschillende argumenten en daarbij van belang zijnde waarden zijn gebruikt als startpunt voor de stakeholdersdialoog. Tijdens de dialoog is geprobeerd te onderzoeken welke gedeelde basis (*common ground*) er is in het debat. Waarover zijn verschillende stakeholders het eens met betrekking tot de bestaande situatie? Ook is in het gesprek gezocht naar een gedeelde visie op de toekomst (een *shared horizon*). Over welke aspecten van de toekomst zijn de deelnemers het eens? Daaruit volgt waar de verschillen van inzicht zitten en welke beslispunten dit

³ De volledige ordening en analyse van de verschillende argumenten was als volgt:

1-Technologisch: alternatieven voor apen (in onderzoek) en de 3Vs. Over de 3Vs van verfijning, vermindering en vervanging van apen; voorbeelden en rol van alternatieven in (toekomstig) onderzoek, soorten en afwegingen van alternatieven, technologische mogelijkheden en belemmeringen, de functie en beperkingen van het aapmodel.

2-Wetenschap en innovatie. Over fundamenteel en toegepast onderzoek met apen, wetenschappelijk nut en bewijs, functie van het diemodel, organisatie en ontwerp van proeven, instelling onderzoekers, kennis delen en data delen, de *systematic review* en *synthesis of evidence*.

3-Klinisch / medisch / volksgezondheid / preventie. Over het belang van apen proeven voor de patiënt, verwachtingen en hoop op therapie, wat het onderzoek zoal heeft opgeleverd, uitbraken van ziekten voorkomen en *public health* perspectief, vertrouwen dat onderzoek met apen leidt tot medische doorbraken (*serious unmet needs*) en nieuwe vormen van geneeskunde (zoals personalised medicine) die nieuwe modellen vergen.

4-Financieel – economisch. Over kosten, financiering, businessmodellen, vraag en aanbod

5-Ethisch. Over rechten, dierenwelzijn, waarde, toegang en bio-ethiek.

6-Maatschappelijk. Over transparantie, controversie en vertrouwen.

7-Politiek-bestuurlijk. Over hoe beleid en politieke ambities uiteen kunnen lopen, juridische aspecten, toetsing en toezicht, transparantie, belangenbehartiging en politiek debat, zelfvoorziening, beleid en transitie.

oplevert om het onderzoek met apen in Nederland in de gewenste richting te sturen en welke argumenten hierbij gewogen moeten worden. De dialoog werd gevoerd met voortdurend de vraag welke van deze waarden en argumenten kabinet en Tweede Kamer moeten kennen om een goede weg te maken. In het gesprek ging het dus niet om het streven naar algemene consensus - want individuele standpunten of belangen zijn juist belangrijk om te onderkennen en benoemen - maar om een gedeeld vertrekpunt te definiëren en de discussie voor anderen te ordenen. Bij het uitnodigen van deelnemers aan de dialoog is gezocht naar een zo goed mogelijke representatie van vertegenwoordigers van verschillende expertise, belangen en standpunten in het huidige debat. Aanwezig waren vertegenwoordigers uit het wetenschappelijk onderzoek, de patiëntenbeweging, de industrie en de dierenwelzijnsbeweging.

De stakeholdersdialoog vond plaats op 29 november 2016 in Den Haag, onder leiding van een externe moderator. De namen van de betrokken deelnemers aan de dialoog en van de geïnterviewde experts en stakeholders zijn te vinden in bijlage 2.

De resultaten uit de literatuurverkenning, interviews en stakeholdersdialoog zijn verwerkt tot routes en overwegingen voor de Tweede Kamer om te komen tot afbouw van het apenonderzoek in Nederland, gegeven de beperkingen voor bescherming van de volksgezondheid.

1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 bevat een stand van zaken op het gebied van proeven met apen in Nederland en diverse buitenland, inclusief het wettelijk kader (2.1). Hierin staat deelvraag 1 centraal, namelijk: welk onderzoek wordt er in Nederland gedaan met apen en is dat strikt noodzakelijk onderzoek? Om deze vraag te beantwoorden wordt onderscheid gemaakt tussen het gebruik van apen voor het toegepast onderzoek naar levensbedreigende en infectieziekten, het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en het wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek (2.2). Na de weergave van kerncijfers over de Nederlandse situatie (2.3) volgt een korte internationale vergelijking (2.4). Hoofdstuk 3 gaat over alternatieven en de 3Vs van vervanging, vermindering en verfijning waarop het huidige beleid is gebaseerd. Hierin staat deelvraag 2 centraal: Wat zijn de alternatieven (3.1) en zijn het ook daadwerkelijk alternatieven voor onderzoek met apen (3.2)? Hierin wordt onder meer betoogd dat een exclusieve nadruk op alternatieven niet voldoende is om tegemoet te komen aan de wens van de Kamer tot afbouw van het aantal proeven met apen in Nederland.

Hoofdstuk 4 gaat in op de laatste deelvragen: hoe kan het onderzoek met apen worden afgebouwd naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra? Welke routes zijn er? En onder welke voorwaarden? Hierin staan drie domeinen centraal waarin verbeteringen mogelijk zijn: betere wetenschap, betere regelgeving en betere antwoorden op maatschappelijke vragen (4.1). Ook worden overwegingen en beslispunten benoemd voor de afbouw van primatenonderzoek in Nederland (4.2).

Het laatste hoofdstuk bevat de conclusies en de overwegingen voor de Tweede Kamer om te kunnen besluiten over de route tot afbouw van het primatenonderzoek in Nederland (hoofdstuk 5).

2 Stand van zaken: onderzoek met apen

Deze paragraaf begint met een beknopt overzicht van het wettelijk kader voor onderzoek met apen, gevolgd door de verschillende typen onderzoek die op dit moment plaatsvinden, en geeft tot slot enkele kerncijfers over de omvang en het gebruik van apen voor onderzoek in Nederland en in internationale context. Centraal staat de deelvraag: Welk onderzoek wordt er in Nederland gedaan met apen en is dat strikt noodzakelijk onderzoek (in relatie tot de directe bedreiging voor de volksgezondheid)?

2.1 De Wet op de dierproeven (Wod)

Dierproeven zijn aan regels gebonden, en voor proeven met apen gelden extra beperkingen. Zo zijn sinds 2002 proeven op mensapen (zoals chimpansees, orang-oetangs en gorilla's) verboden in ons land. Ook het gebruik van dieren voor het testen van cosmetica is niet toegestaan. De Europese wet- en regelgeving (2010/63/EU)⁴ dicteert dat proeven met apen niet zijn toegestaan, tenzij er overtuigende en dwingende redenen voor zijn vanuit wetenschappelijk of maatschappelijk belang. Voor apen geldt een vergelijkbare uitzondering in de Nederlandse Wet op de dierproeven (Wod): het "nee, tenzij principe". Dat betekent dat apen alleen mogen worden gebruikt als er geen andere diersoorten kunnen worden ingezet, er geen alternatieven zijn, en het gaat om gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende ziekten bij de mens (artikel 10-e). In Nederland mag onderzoek met apen dus alleen plaatsvinden als belangrijke wetenschappelijke of maatschappelijke belangen dit vragen en er geen alternatieven beschikbaar zijn.⁵ De Europese richtlijn vereist overigens ook het instellen van een adviescomité, in Nederland is dat het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad), dat tot doel heeft om dierproeven te vervangen, verminderen en verfijnen. Daarnaast is er de landelijke Centrale Commissie Dierproeven (CCD) die als enige bevoegd is om projectvergunningen voor het uitvoeren van dierproeven te verlenen.⁶ De CCD beoordeelt ook alle experimenten met apen na afloop van de proef retrospectief op de uitvoering en de resultaten. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) ten slotte ziet toe op naleving van de richtlijnen en rapporteert elk jaar over het aantal en type dierproeven.

2.2 Huidige toepassingen en typen onderzoek

Momenteel worden apen gebruikt in het fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek, bij de wettelijk verplichte beoordeling van de veiligheid van chemische stoffen en de werkzaamheid

⁴ Zie Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:nl:PDF>

⁵ Zie voor de volledige Wet op de dierproeven: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0003081/2014-12-18>

⁶ Zie voor een verdere toelichting op de wet, handhaving en toezicht: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/dierproeven/inhoud/regels-dierproeven>

en veiligheid van geneesmiddelen, bij onderzoek naar infectieziekten en in de transplantatiegeneeskunde. Dit onderzoek is vanwege de wettelijke kaders waarin het valt in drie soorten onder te verdelen: wetenschappelijk onderzoek, wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek en translationeel onderzoek, dat wil zeggen het onderzoek waarin toekomstige medische toepassingen in laatste instantie voor ze op de mens worden toegepast eerst worden getest op dieren. Het is belangrijk om dit onderscheid te maken omdat de wet beperkingen oplegt aan het gebruik van apen voor specifieke doeleinden en ook eisen stelt aan aantallen of gebruik van proefdieren. Ook de Tweede Kamer maakt dit onderscheid expliciet in debatten en ook in de huidige voorliggende vraag. Tenslotte maakt het ook in de publieke opinie en voor deelnemers in het maatschappelijke debat verschil of apen worden gebruikt voor bijvoorbeeld het testen van een vaccin dat nodig is bij een acute uitbraak, het verhogen van de fundamentele kennis of omdat de wet het voorschrijft vanwege de veiligheid.

- **Toegepast translationeel onderzoek.** Onderzoek dat wordt gedaan voor de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen, ook wel omzettingsgericht onderzoek genoemd. Hieronder valt ook infectieziektenbestrijding in geval van noodsituaties zoals een virusuitbraak of bijvoorbeeld toepassingen in de transplantatiegeneeskunde. Medische toepassingen van het onderzoek zijn onder meer voor geneesmiddelen en vaccins voor Hiv/Aids, malaria, tuberculose, multiple sclerose, reuma, de ziekte van Alzheimer, Parkinson, griep en West Nile virus.⁷ Meer dan de helft van de apen voor experimenten in Nederland wordt voor dit type onderzoek gebruikt.
- **Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.** Dit wordt gedaan voor inzicht in wetenschappelijke vragen. Binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek worden apen vooral gebruikt bij onderzoek naar de hersenen, het immuunsysteem en virale infecties. Iets minder dan de helft van de apen voor experimenten in Nederland wordt voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Ook gedragsonderzoek naar apen (bijvoorbeeld in dierentuinen) valt onder deze categorie, al is hierop andere wetgeving van toepassing.
- **Wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek.** Dit type onderzoek wordt gedaan om de veiligheid van nieuwe producten te testen voordat zij op de markt worden toegelaten. Dit wordt ook wel regulatorisch onderzoek genoemd, en omvat behalve humane geneesmiddelen ook industriële chemicaliën en tests voor dierlijke geneesmiddelen. Het gebruik van apen voor dit type onderzoek vindt in Nederland nauwelijks plaats.

Het gebruik van apen voor het ontwikkelen of testen van cosmetica (bij wet verboden), recreatieve drugs of defensiedoeleinden vindt niet plaats in Nederland.

⁷ Details en meer informatie over toepassingen zijn o.a. te vinden op de website van het primatencentrum BPRC en in het KNAW- advies (2014) *Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier, nut en noodzaak?*

2.3 Kerncijfers apenonderzoek in Nederland

Nederland heeft een van de grootste publieke primatencentra voor wetenschappelijk onderzoek in Europa, dat bovendien bekend staat vanwege hoge standaarden voor onderzoek en dierenwelzijn. Deze paragraaf bevat kerncijfers voor het gebruik van apen in de Nederlandse wetenschap, gevolgd door een beknopte vergelijking met de internationale context.

Bijna alle apen voor dierexperimenteel onderzoek in Nederland worden gehuisvest in het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk. In 2015 werd het merendeel van de apen (59 procent) hier ingezet voor toegepast translationeel onderzoek en 41 procent voor fundamenteel onderzoek. In Nederland vindt geen onderzoek met apen plaats voor het wettelijk verplichte regulatorisch onderzoek; dit gebeurt vooral in het buitenland bij internationale (farmaceutische) bedrijven en contractorganisaties (CROs).

Het BPRC huisvest drie verschillende typen apen (resusapen, Java-apen en marmoset apen), waarbij onderscheid gemaakt moet worden tussen de fokkolonie en de dieren die worden ingezet voor proeven. De totale fokkolonie bestaat uit ongeveer 1500 dieren. Het grootste deel daarvan betreft makaken (oude wereldapen, zoals resusapen), die van oorsprong uit Azië komen maar al vele generaties worden gefokt in Rijswijk. De biologische afkomst en typering van deze dieren is nauwkeurig in kaart gebracht. Ongeveer 150 Java-apen (eveneens makaken), die voorheen op de Universiteit Utrecht waren gehuisvest, worden voor gedragsonderzoek gebruikt en zijn sinds 2009 in Rijswijk ondergebracht. Tot slot heeft het BPRC een kolonie van rond de 150-200 marmosets (ook wel witoorpenseelaapjes of klauwaapjes genoemd, nieuwe wereldapen uit Zuid Amerika) waaruit volwassen dieren vooral voor onderzoek naar multiple sclerose (MS) worden ingezet.

De populatie is dynamisch in omvang vanwege de geboorte van nieuwe dieren⁸ en het gebruik van volwassen dieren voor wetenschappelijke experimenten. Daarvoor worden makaken gebruikt die ouder zijn dan 4 jaar, en geen ouderdieren of exemplaren die een belangrijke sociale functie hebben in de groep. Op jaarbasis worden ongeveer 200 tot 250 apen ingezet voor experimenten; een aantal dat over de afgelopen tien jaar redelijk stabiel is gebleven.⁹

Een deel van de dieren uit de fokkolonie wordt in het geheel niet ingezet voor experimenten, en een deel zit in een voorbereidende fase van onderzoek waarin ze worden getraind in routine handelingen (zoals op de weegschaal staan of bloed afnemen). Door de apen te trainen is het ondergaan van de experimenten minder stressvol, wat beter is voor de dieren zelf (en hun verzorgers) maar ook voor de kwaliteit van de experimenten.

Het BPRC voldoet als een van de weinige primatencentra aan de internationale kwaliteitseisen voor dierenwelzijn en standaarden voor typering en afkomst van de dieren (die bekend is tot in vele generaties, zonder wildvang).¹⁰ Experts die geraadpleegd zijn voor deze verkenning roemen het

⁸ Bijvoorbeeld in 2014 zijn 147 resusapen, 29 Java-apen en 30 marmosets geboren in de fokkolonies van het BPRC. In 2015 waren dat respectievelijk 136 resusapen, 32 Java-apen en 43 marmoset-apen (jaarverslag BPRC 2014 en 2015).

⁹ Cijfers van het BPRC komen uit op de volgende aantallen apen voor experimenten per jaar: 211 (2005), 227 (2006), 266 (2007), 175 (2008), 272 (2009), 230 (2010), 184 (2011), 282 (2012), 231 (2013), 216 (2014) en 203 (2015).

¹⁰ Van de primatencentra voldoen alleen het BPRC en het Duitse primatencentrum DPZ aan de zogeheten F2-regel van de EU, wat betekent dat de ouderdieren en nakomelingen tot in minimaal de tweede generatie in gespecialiseerde centra zijn

centrum vanwege de hoge standaarden voor dierenwelzijn en de kennis van zowel onderzoek als verfijning van onderzoek met apen. Zo heeft het BPRC een aparte afdeling, en specifieke financiering, voor alternatieven voor proeven met apen. Voorbeelden van verfijning zijn kooiverrijking en het zoveel mogelijk beperken van leed, angst en bijwerkingen bij de apen. In 2016 heeft het centrum een PET/CT scanner in gebruik genomen voor het tuberculose onderzoek, waardoor apen minder ongerief wordt bezorgd.

Het BPRC gebruikt vooral apen voor onderzoek naar infectieziekten, zoals tuberculose, Hiv/Aids, malaria en verschillende andere virale infecties (influenza, West Nile virus) en daarnaast voor auto-immuunziekten als MS en reuma en voor neurologische aandoeningen als Parkinson en Alzheimer.

Hieronder staan de meest recent beschikbare kerngetallen over het aantal studies en het aantal apen ingezet voor specifieke typen onderzoek in het BPRC.

Aantal studies en aantal ingezette apen BPRC in 2015 ¹¹

	Resusapen	Java-apen	Marmoset-apen	Totaal
Aantal studies	12	3	7	22
Aantal ingezette apen	87	26	91	204

Bron: BPRC (2016), *Proefdierkundig jaarverslag 2015*

Doel proeven en aantal apen BPRC 2015

	Resusapen	Java-apen	Marmoset-apen	Totaal
Toegepast translationeel onderzoek	63	18	39	120
Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek	24	8	52	84

Bron: BPRC (2016), *Proefdierkundig jaarverslag 2015*

De andere centra in Nederland die (kleinere aantallen) primaten houden voor wetenschappelijk onderzoek zijn gevestigd in Amsterdam en Rotterdam. Het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam huisvest 16 resusapen, die vooral worden ingezet voor fundamenteel onderzoek en het testen van experimentele therapieën, zoals stimulatie van de hersenschors bij blindheid (6 apen in 2015).¹² In het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam vindt vooral infectieziektenonderzoek plaats, zoals naar influenza, waarvoor Java-apen worden gebruikt. Over 2015 werden 21 proeven

gefokt. Met deze regel wil de EU wildvang beperken en beter zicht houden op het welzijn van de apen (in verzorging en huisvesting). Daarnaast is het BPRC een van de weinige instellingen in Nederland met AAALAC accreditatie, wat staat voor hoge standaarden voor dierenwelzijn (niet alleen volgens de wet maar ook in de ethische en humane manier van uitvoer van de studies).

¹¹ Ter vergelijking: in 2014 werden in totaal 22 studies bij het BPRC verricht waarbij in totaal 216 apen ingezet zijn. Meer specifiek zijn er 139 resusapen ingezet in 13 studies en 77 marmoset-apen in 9 studies. (BPRC jaarverslag 2014: 9)

¹² Voor het jaar 2015 rapporteerde het Nederlands Herseninstituut 6 proeven met ieder 1 resusaap (in totaal 6 apen) in het kader van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (zenuwstelsel). In 2014 werden geen experimenten met apen afgerond waardoor voor dit registratiejaar het aantal op nul staat. In 2013 werden 7 experimenten met apen afgerond, en in 2012 waren dat er 4. Het aantal afgeronde proeven wordt gerapporteerd en gepubliceerd bij de NVWA, maar het totaal aantal dieren dat aanwezig is in de proefdierfaciliteit wordt niet gepubliceerd (bron: KNAW proefdierkundig verslag 2013 en 2014, email/interviews 2016 en 2017).

met apen gerapporteerd (NVWA 2016).¹³ Tot voor kort hield de Radboud Universiteit in Nijmegen enkele apen voor audiovisueel en hersenonderzoek, maar de laatste dieren zijn in december 2016 overgedragen aan Stichting AAP en de universiteit heeft geen nieuw apen onderzoek gepland.¹⁴

Aantal ingezette apen voor proeven per instelling in 2015

	Resusapen	Java-apen	Marmoset-apen	Totaal
BPRC Rijswijk	87	26	91	204
Erasmus MC Rotterdam		21		21
Herseninstituut Amsterdam	6			6
Radboud Universiteit Nijmegen	3			3
Totalen in Nederland	96	47	91	234

Bron: NVWA (2016) *Zo doende 2015*, BPRC (2016), *Proefdierkundig jaarverslag 2015*, interviews 2016

Alle instellingen met een vergunning voor dierproeven moeten volgens de wet rapporteren aan de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), die de cijfers jaarlijks publiceert in de *Zo doende*. In die publicatie wordt het totaal aantal proeven openbaar gemaakt, uitgesplitst per diersoort (in het geval van de primaten zijn dat klauwaapjes, resusapen en Java-apen). De systematiek is dat na afloop van elke proef wordt gerapporteerd (onafhankelijk of het dier nog leeft na afloop of is gedood) en waarbij elk dier telt als experiment (aantallen dierproeven en aantallen dieren komen dus overeen). Een dierproef is dan omschreven als het gebruik van één dier voor één proef. Proefdieren kunnen worden hergebruikt en in verschillende dierproeven voorkomen (en tellen dan dubbel mee), waardoor het aantal gebruikte dieren lager kan liggen dan het totaal aantal proeven. Soms worden apen na afloop van een proef hergebruikt in de eigen faciliteit; soms in een ander centrum.¹⁵ Aan de andere kant kunnen proeven een langere looptijd hebben dan een jaar (zolang de studie niet is afgerond zijn de dieren niet terug te vinden in de totaalcijfers van de NVWA), en bestaan uit meerdere dieren per studie. Bij apen is het niet ongebruikelijk om minimaal 2 apen per studie te gebruiken om statistisch relevante uitkomsten te genereren. In de praktijk kan er meer dan een factor tien verschil zitten in het aantal apen en het aantal studies (bij het BPRC werden in 2015 bijvoorbeeld 204 apen ingezet in 22 studies). Er is met andere woorden een verschil tussen het aantal proeven (1 aap = 1 proef) en het aantal apen in een studie (voor een studie kunnen meerdere dieren worden ingezet over meerdere jaren). Wat niet wordt gepubliceerd in de jaarverslagen van de NVWA zijn de totale aantallen dieren die in de proefdierfaciliteit verblijven. Van de centra in Nederland die experimenten uitvoeren met apen heeft alleen het BPRC een eigen fokkolonie. De centra in Rotterdam en Amsterdam hebben wel proefdiervverblijven met apen, maar deze dieren zijn onderdeel van een lopende studie in die centra. In het BPRC worden de meeste apen niet voor studies ingezet maar als onderdeel van de fokkolonie gehouden.

¹³De aantallen apen voor onderzoek in het Erasmus MC lopen uiteen vanwege het inspelen op uitbraken van infectieziekten (zoals in het verleden bijvoorbeeld met SARS); over 2015 werden 21 proeven met apen gerapporteerd in het toegepast translationeel onderzoek; in 2014 zijn 18 apen ingezet en in 2013 waren dat 31 apen (bron NVWA 2014, 2015).

¹⁴Omdat de lopende experimenten en vergunningen ten einde liepen en onder publieke druk en een handtekeningactie tot behoud van de apen, besloot de Radboud Universiteit in november 2016 tot het stoppen met experimenten met apen, waarop de twee laatste dieren in december met pensioen gingen. Bron: <http://www.ru.nl/nieuws-agenda/nieuws/vm/2016/december/laatste-twee-resusapen-stichting-aap/>

¹⁵Bijvoorbeeld in 2015 werden 2 apen na experiment in het Nederlands Herseninstituut levend overgedragen aan het BPRC.

De jaarlijkse rapportages van de NVWA geven aparte overzichten van de dierproeven in de academische (medische) centra. Experimenten met apen in het Erasmus MC en de Radboud Universiteit zijn hierin opgenomen, maar uitgesplitste cijfers over bijvoorbeeld toepassingen en type onderzoek voor het BPRC en Herseninstituut zijn alleen terug te vinden in de proefdierkundige verslagen van respectievelijk het BPRC (jaarlijks) en de KNAW (tweejaarlijks). De NVWA publiceert dus wel het totaal aantal proeven met apen in Nederland, maar niet de details over type onderzoek (zoals fundamenteel wetenschappelijk of translationeel) of precieze cijfers over het aantal apen dat wordt gebruikt voor acute uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

2.4 Internationale context

In de Europese Unie worden ongeveer 6.000 apen gebruikt, waarvan ongeveer 30% voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en geneesmiddelenontwikkeling. Het grootste deel van de apen wordt voor toxicologische (veiligheids)studies gebruikt, die deels een wettelijk verplicht karakter kennen. Met de circa 200-250 apen per jaar neemt het BPRC zodoende ongeveer 12% van het Europese totaal voor zijn rekening; dit betreft nogmaals uitsluitend wetenschappelijk onderzoek voor fundamentele kennis en translationaal onderzoek. Andere Europese landen met grote (publieke) primatencentra zijn Duitsland, Groot-Brittannië en Frankrijk. Buiten Europa liggen de aantallen hoger. In de Verenigde Staten worden naar schatting 60.000 apen per jaar gebruikt voor biomedisch onderzoek, al ontbreken precieze cijfers omdat die niet allemaal openbaar zijn.

Over het algemeen lijkt er een tendens van intensivering van apenonderzoek in Azië en de Verenigde Staten, en een afname in Europese landen; vooral vanwege strikter beleid en beperkingen in regelgeving, toegenomen publieke druk en hoge kosten.¹⁶

Een opkomend land voor primatenonderzoek is China, dat momenteel veel investeert in het aanleggen van grote kolonies apen. Onderzoekers gaan naar dit land vanwege de lagere kosten, snellere toegang (ook tot transgene apen), minder regelgevende beperkingen en meer testmogelijkheden op grotere dierpopulaties. Naar schatting zijn momenteel 35.000 dieren beschikbaar voor de markt, vooral makaken en in toenemende mate ook marmoset apen, die worden verscheept voor farmaceutische bedrijven en onderzoekers elders in de wereld of voor gebruik in de eigen onderzoekskolonie.¹⁷ Verschillende experts die zijn gesproken voor deze verkenning hebben hun zorgen geuit over de standaarden van dierenwelzijn in de Chinese fokkolonies of tijdens grootschalig internationaal transport van de dieren. Internationale accreditatiestandaarden voor dierenwelzijn (zoals AAALAC) zijn vaak wel van toepassing in China, maar deze worden beoordeeld volgens de lokale regelgeving en normen, die volgens stakeholders doorgaans niet van hetzelfde niveau zijn als in Europa.

¹⁶ Zo constateert de Europese Commissie een afname van 7 404 tot 5 312 oude wereld apen (zoals makaken), ofwel 28%, tussen 2008 en 2011 voor wetenschappelijk onderzoek in Europa. Ook het gebruik van halfapen is drastisch afgenomen (94%) en in de hele EU zijn sinds 1999 geen experimenten met mensapen meer gerapporteerd (Bron: EC 2013)

¹⁷ Zie Cyranoski (2016) voor details over primatenonderzoek in China (*Nature* vol 532:21 april 2016)

3 Alternatieven voor onderzoek met apen

In deze paragraaf staan de volgende deelvragen centraal: Wat zijn de alternatieven (3.1) en zijn het ook daadwerkelijk alternatieven voor onderzoek met apen (3.2)?

3.1 Alternatieven en de 3Vs

- Vervanging: een proef (gedeeltelijk) uitvoeren zonder proefdieren
- Vermindering: een proef uitvoeren met minder proefdieren
- Verfijning: een proef zodanig opzetten dat de proefdieren zo min mogelijk last ondervinden.

Leidend in de decennialange zoektocht naar alternatieven, en integraal onderdeel van de wet en de praktijk van dierexperimenteel onderzoek, is het '3V-principe'. Dit zijn methoden en technieken die bijdragen aan het Vervangen, Verminderen en Verfijnen van dierproeven. Deze 3Vs vormen het uitgangspunt voor het proefdierbeleid in Europa en Nederland, vanuit het principe dat in eerste instantie dierproeven zo veel mogelijk vervangen moeten worden door diervrije methoden. Waar dit niet mogelijk is, dient het aantal gebruikte dieren zoveel mogelijk teruggebracht te worden. Ten slotte dient bij de resterende dierproeven het ongerief voor de proefdieren geminimaliseerd te worden.¹⁸

Vanuit het oogpunt van dierenwelzijn is volledige vervanging van dierproeven door methoden zonder dieren het ideale eindbeeld. Er zijn diverse technologieën in ontwikkeling die daaraan kunnen bijdragen door in een proef het dier geheel te vervangen of het gebruik van minder dieren mogelijk te maken. Dit kan door bijvoorbeeld een deel van de proef op een dierproefvrije manier te doen of door het gebruik van dieren uit te stellen tot de laatst mogelijke fase in het ontwikkelingsproces van een (genees)middel of therapie.¹⁹ Het volgende overzicht bespreekt verschillende methoden in de bestaande praktijk, variërend van rechtstreeks aan de mens meten en technologieën met menselijk materiaal tot informatietechnologieën en simulatiemodellen waar helemaal geen (aanvullende) dierproeven voor hoeven worden uitgevoerd. Ook de minder technologische en systeemoplossingen worden in dit overzicht meegenomen, zoals regelgeving, veranderen van onderzoeksrouines en andere manieren om kennis en data te delen omdat deze ook kunnen leiden tot beter onderzoek met minder dieren.²⁰

¹⁸ Voor meer informatie over 3V methoden zie ook: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/dierproeven-en-3v-methoden>

¹⁹ Zie ook NCad (2016) *Transitie naar proefdiervrij onderzoek*.

²⁰ De indeling is onder meer gebaseerd op interviews en literatuur, waaronder met name: Ministerie van Economische Zaken (2015), *In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties* Advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, Den Haag

<p>1 – Technologie om direct te meten aan de mens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensmodellen (eerder, specifieker) • Slimme apparaten • Microdosering • Biobanken en genomics data • MRI, scanning, non-invasieve interventies 	<p>2 – Technologie gebaseerd op menselijk materiaal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lab on a chip / organ on a chip / human on a chip • Organoïden • Tissue engineering / weefsel- en celkweek • Humane cellen in vitro
<p>3 – Informatietechnologie en slimme data</p> <ul style="list-style-type: none"> • Computersimulaties • Datamining • Systeembioïologie • Statistiek, epidemiologie, betere modellen voor validatie • Big data 	<p>4 – Niet-technologische en systeem oplossingen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organisatiemodellen • Kennisdeling en datasets uitwisselen • Betere onderzoeksopzet door systematic review en synthesis of evidence • Validatie van proeven en modellen • Regelgeving (nationaal/internationaal) • Gouden standaard paradox.

Bron: interviews en EZ (2015) *In Transitie!*

1 – Technologie om direct te meten aan de mens

Door nieuwe technieken en slimme toepassingen wordt steeds specifieker direct aan de mens meten mogelijk. Door verbeterde niet-invasieve meetmethoden, zoals beeldvormende technieken als MRI-scans, is het sneller en veiliger mogelijk onderzoek direct op mensen uit te voeren. Een MRI-scan kan bijvoorbeeld direct in het brein en organen van iemand kijken. Met slimme technologie, draadloze meetapparaatjes bijvoorbeeld, kunnen onderzoekers meer doorlopend waardes meten in en aan het lichaam, waarop waardevolle (meta)analyses kunnen worden gedaan die ziekte en gezondheid kunnen voorspellen.²¹

Een andere methode is microdosering: het bestuderen van de werking van een geneesmiddel direct in de mens, door de proefpersoon een zodanig lage dosis te geven dat van het middel geen lichamelijke effecten worden verwacht, maar wel op celniveau de reactie bestudeerd kan worden. Ook wordt er steeds meer menselijk lichaamsmateriaal en informatie over ziekte en gezondheid verzameld en opgeslagen in biobanken en databanken. Een biobank is een verzameling van menselijk materiaal (van patiënten en gezonde mensen) dat wordt bewaard. Hierbij worden meestal ook medische data opgeslagen. Het materiaal en de bijbehorende data kunnen worden gebruikt voor biomedisch onderzoek.²² Deze informatie kan vervolgens weer worden verbonden aan inzichten uit het “genomics” onderzoek, een verzamelbegrip voor een breed spectrum van onderzoekstechnieken die gebruikt worden om inzicht te krijgen in de opbouw en de werking van het erfelijk materiaal en genetische patronen. Hierdoor kan kennis over oorzaken en onderliggende

²¹ Zie voor verschillende voorbeelden van het meten van ziekte en gezondheid in kliniek en consumentendomein ook: Geesink, I. et al (2016) *De meetbare mens*, Den Haag, Rathenau Instituut

²² Zie voor meer informatie <http://www.biobanken.nl/>

mechanismen van ziekten worden begrepen. Nieuwe kennis en inzicht in verbanden tussen ziekte en gedrag of leefstijl komen steeds vaker uit een database in plaats van uit een diermodel. Door nieuwe methoden die direct aan de mens meten en data verzamelen kunnen menselijke vrijwilligers interessante gegevens opleveren. Met inzet van bio-informatica en big data, wordt hier voor de komende jaren veel van verwacht.

2 – Technologie gebaseerd op menselijk materiaal

Verschillende technologieën waarmee inzicht in ziekte en gezondheid kan worden verkregen zijn ontwikkeld uit lichaamsmateriaal van patiënten of gezonde vrijwilligers en worden momenteel in de praktijk ingezet. Dit zijn onderzoeksmethoden gebaseerd op menselijke cellen, weefselkweken, en nieuwere technieken zoals *lab on a chip*, *organ on a chip* en *human on a chip*. Deze lab on a chip-technologie is te zien als een laboratorium op een chip waarmee bijvoorbeeld chemische en fysische analyses op een bloeddruppel uitgevoerd kunnen worden. Met gekweekte menselijke cellen kunnen steeds beter betrouwbare uitspraken worden gedaan, waar eerder proefdieren nodig waren. Bijvoorbeeld of een stof kankerverwekkend is of bijwerkingen op het hart kan veroorzaken. Nederland loopt voorop in het onderzoek naar de ontwikkeling van driedimensionale weefselmodellen opgekweekt uit menselijke cellen; “organoïden”. Organoïden zijn driedimensionale structuren uit verschillende cellen die bepaalde weefseltypen kunnen nabootsen. Voor bepaalde deelvragen kunnen organoïden bijna de complexiteit van een proefdier of mens benaderen.²³

Deze technologie kan behalve op humane weefsels en cellen ook gebaseerd zijn op dierlijk materiaal dat in het laboratorium wordt opgekweekt. Bij apen wordt dat bijvoorbeeld gedaan met levercellen en delen van het organisme die nog bruikbaar zijn na afloop van een experiment.

3 – Informatietechnologie en slimme data

Met behulp van big data en slimme datasystemen kan informatie worden verkregen uit eerder onderzoek (via databases) of in combinatie met technologieën gebaseerd op menselijk materiaal. Computersimulaties gebaseerd op eerder verzamelde gegevens en het slim omgaan met bestaande kennis uit eerder gedaan klinisch en pre-klinisch onderzoek kunnen veel voorspellen. Technieken als datamining en big data-analyses gaan om het vinden van statistische verbanden, patronen en relaties in een grote berg data. Een andere aanpak gebaseerd op informatie zonder dieren biedt de systeembioïologie, die biologische systemen op het niveau van de cel als geheel bestudeert. Ook geavanceerde statistische en epidemiologische studies kunnen inzichten combineren uit verschillende bronnen, inclusief uit eerdere dierexperimenten, om zo tot modellen te komen die betere informatie leveren en geen proefdieren vereisen.

4 – Niet-technologische en systeem oplossingen

Naast technologische bijdragen aan dierproefvrije methoden zijn er ook oplossingen aan te wijzen op het niveau van het wetenschapssysteem, de manier waarop kennis wordt ontwikkeld en bewust of onbewust wordt gestuurd. Kennis wordt veelal in competitie ontwikkeld, waardoor dezelfde kennis en dus ook mogelijk dezelfde apenproef op meerdere plaatsen tegelijk wordt uitgevoerd

²³ Zie ook: Ministerie van Economische Zaken (2015), *In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties* Advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, Den Haag

zonder dat onderzoekers dit van elkaar weten. Om dit te veranderen kan gedacht worden aan andere manieren waarop kennis georganiseerd kan worden, zoals betere kennisdeling en effectiever beleid gericht op samenwerking. Door betere data-uitwisseling kan bijvoorbeeld worden voorkomen dat onderzoekers bepaalde proeven onnodig herhalen, en het publiceren van positieve maar ook - en vooral - negatieve resultaten draagt ook bij aan onnodige duplicatie. Vooral dat laatste is geen gemeengoed. Verder wordt veel gesproken over het inzetten van meer systematische reviews om de vakliteratuur grondiger te onderzoeken en vooraf bij te dragen aan een betere onderzoeksopzet. Op andere voorbeelden komt deze rapportage later terug, zoals betere en snellere validatie van proeven en modellen, regelgeving en het loslaten van de zogenaamde 'gouden standaard' van het diermodel (zie paragraaf 4.1.1).

Conclusie

Er zijn nu al verschillende onderzoeksmethoden en technologische ontwikkelingen voorhanden die volgens het 3V-principe bijdragen aan vermindering en vervanging waar mogelijk, en verfijning waar de andere Vs nog niet haalbaar zijn gebleken. Maatschappelijk debat en discussie in de Tweede Kamer hebben hun vruchten afgeworpen. De 3Vs zijn sinds enkele jaren wettelijk verplicht gesteld.²⁴ De inspanningen van diverse maatschappelijke organisaties en wereldwijd gezien relatief grote ontwikkeling van wetenschappelijke expertise voor proefdiervrije methoden hebben bovenstaande alternatieven voortgebracht. Verschillende databases en websites, stimuleringsprijzen en fondsen zijn gericht op het ontwikkelen van alternatieven en het beter onder de aandacht brengen van mogelijkheden.²⁵ De grote vraag is echter waarom dit nog niet heeft geleid tot volledige afbouw van experimenten met apen en proefdieren in het algemeen, waar de Tweede Kamer al jaren en veelvuldig om heeft gevraagd.

3.2 Grenzen aan alternatieven

Deze paragraaf gaat nader in op de vraag in hoeverre het ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven tot minder proefdieren en vooral minder experimenten met apen leidt. Uit de gesprekken, literatuur en de stakeholdersdialoog kwamen diverse argumenten naar voren waarom een exclusieve nadruk op alternatieven op dit moment zelfs belemmerend is voor het verder reduceren van het aantal dierproeven.

Ten eerste leidt het denken in termen van alternatieven tot het **risico dat praktijken niet veranderen zolang die alternatieven er niet zijn** (volgens de wet zouden ze dan ook verplicht gebruikt moeten worden). De motivatie ontbreekt dus om het alternatief te ontwikkelen. Stakeholders geven daarnaast aan dat de werkelijke vraag niet is of in een serie onderzoeken het

²⁴ Zie voor een historisch overzicht en de transitie naar proefdiervrije methoden ook de publicatie *Opwaarderen* van het Rathenau Instituut (2017, forthcoming)

²⁵ Om enkele voorbeelden te noemen: Proefdiervrij financiert onderzoek waarvoor geen dieren worden gebruikt, het NCad heeft een overzicht van projecten en best practices, net als het voormalige Nationaal Kenniscentrum alternatieven voor dierproeven (NKCA). In het rapport *Beter zonder proefdieren - Wetenschappelijke en economische voordelen van proefdiervrije methoden* (ZonMw 2016) is een bijlage opgenomen ('De winst van proefdiervrij werken in beeld') waarin concrete voorbeelden van proefdiervrije innovatie worden besproken. Een voorbeeld is een technologie waar botcellen in kweek laten zien hoe prostaatkanker en borstkanker uitzaaien, waardoor nieuwe inzichten zijn verkregen. Een ander is een onderneming waar met hartspiercellen uit stamcellen onderzocht wordt of (nieuwe) geneesmiddelen veilig zijn voor het hart.

aapmodel vervangen kan worden door een model waarin geen aap gebruikt wordt. De werkelijke vraag is hoe een nieuwe manier van onderzoek en kennisvergaring ontwikkeld kan worden, waartoe juist nieuwe technologieën of nieuwe manieren van wetenschap bedrijven uitnodigen. De term 'alternatief' is ongelukkig in deze context omdat het dus de status quo bevestigt.

Ten tweede kunnen **alternatieven, van welke aard dan ook, niet de gehele dierproef één op één vervangen**. Volgens de deelnemers zou dat ook nooit het uitgangspunt moeten zijn. Het gaat uiteindelijk niet om het vervangen van de apenproef, maar opnieuw om de bredere vraag welke kennis noodzakelijk is, en op welke manier of uit welke bron die kan worden verkregen. Verschillende alternatieven kunnen samen informatie opleveren die de dierproef kan vervangen. Daartegenover staat dat het aapmodel, evenals andere diermodellen, letterlijk een model is, net zoals een computersimulatie of een petrischaaltje in het laboratorium dat zijn. En net zoals overigens ook het klinisch onderzoek bij de mens beperkingen kent, omdat het uitgaat van gemiddelden en binnen nauwe en gestandaardiseerde omstandigheden een beperkt aantal effecten meet. Het risico van het denken in termen van alternatieven is dan ook dat de verwachting ontstaat dat een alternatief daadwerkelijk de hele dierproef vervangt; en zolang dat niet zo is er dus geen alternatieve manieren zijn om onderzoek te doen.

Ten derde leidt **een toename van alternatieven niet logischerwijs tot afname van het aantal proeven met apen, of met andere dieren**. Voor het ontwikkelen van bepaalde alternatieven, zoals in de stamceltechnologie of weefselkweek, worden ook dieren of hun celmateriaal ingezet. Bij dat laatste is geen sprake van lijden tijdens de proef, maar blijft de fundamentele vraag naar de inzet van proefdieren wel bestaan. Vaak gaat het bij weefselkweek bijvoorbeeld om lagere diersoorten (zoals ratten en muizen). In de fase vlak voor de overstap naar het testen in de mens, worden vaak toch nog levende proefdieren gebruikt om te voldoen aan de wettelijke vereisten om de veiligheid en werkzaamheid te testen. Dat betekent dat er wellicht in de ene fase van onderzoek minder dieren worden gebruikt, of andere dieren, maar in een andere fase van onderzoek meer of andere dieren; dat is een verschuiving van het probleem volgens velen.

Ten vierde ontstaat er door het praten in termen van alternatieven **gebrek aan waardering** en verwarring over wat doel en middel zijn. Debat over alternatieven gaat in de praktijk over de 3Vs. Dit is problematisch wanneer mensen een verschillende waardering toekennen aan de drie elementen. Voor sommige mensen moet vervangen het enige doel zijn, terwijl anderen ook vooruitgang zien op het terrein van verfijning of vermindering. In Nederland is er bijvoorbeeld veel bereikt op het terrein van verfijning in primatenonderzoek (zoals kooiverrijking en minder stress of bijwerkingen), maar als de ambitie is om alle dierproeven te vervangen is dit niet relevant. Maar als vervanging betekent dat lagere diersoorten worden ingezet dan apen, is dit voor veel stakeholders geen acceptabele oplossing. Het is moeilijker om wederzijds begrip te creëren voor hoeveel vorderingen er al zijn gemaakt, als geen overeenstemming bestaat over het precieze doel, of als daar andere waardeoordelen over bestaan.

Ten vijfde neemt een focus op alternatieven niet weg dat **proeven nog steeds noodzakelijk zijn voor regelgevende instanties** op het gebied van testen van veiligheid en effectiviteit van chemische stoffen, geneesmiddelen en vaccins. Sommige toepassingen zijn vanwege de veiligheid en om ethische redenen niet direct in een mens te testen. Vaak wordt in deze context verwezen

naar de Softenon affaire (thalidomide) en in een minder ver verleden klinische studies met gentherapie en monoclonale antilichamen, waarbij mensen gezondheidsschade opliepen omdat het middel niet veilig bleek – en waarbij ofwel te snel op menselijke proefpersonen was getest, of onvoldoende op diermodellen. Veiligheids- en effectiviteitsstudies zijn verankerd in de wet om goede redenen, namelijk bescherming van de mens. Maar over de mate waarin en het type dierstudies dat wordt gevraagd om aan de wet te voldoen is wel steeds meer internationale discussie. In Nederland wordt deze discussie in relatie tot apen overigens momenteel minder actief gevoerd, omdat er in de praktijk geen proeven op dit vlak meer worden gedaan in ons land.

Een laatste punt is van toepassing op het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, waarvan uiteindelijk ook verwacht wordt dat het bijdraagt aan onze gezondheid en kwaliteit van leven. Ook hier stellen stakeholders dat niet het aapmodel op zich centraal moet staan, maar **de kennis die nodig is voor het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag**. De vraag die vooraf moet gaan aan elk onderzoek, is welke kennis beschikbaar moet zijn om aan de (wetenschappelijke) vraag te voldoen, en op welke manier die kennis vergaard kan worden. Veel vragen gaan over complexe fenomenen, denk aan veroudering, waarbij veel aspecten van belang zijn die op verschillende manieren onderzocht kunnen worden. De vraag is of een diermodel relevant is. In de praktijk is het momenteel ook al een combinatie van bronnen: ook in bijvoorbeeld het BPRC wordt de dierproef gecombineerd met in-vitromodellen of opgekweekte apencellen, zodat minder proefdieren hoeven worden gebruikt en meer informatie wordt gekregen die iets zegt over toepassingen in de mens of onderliggende mechanismen van studie (meer kennis met minder dieren). Een gewenste vervolgstap is echter om op een andere manier na te denken welke kennis moet worden vergaard, waarbij de conclusie juist kan zijn dat het aapmodel – of welk diermodel dan ook – de gewenste informatie niet levert omdat er methoden zijn die meer opleveren in termen van voorspelbaarheid en betrouwbaarheid, en die al dan niet goedkoper zijn dan dierproeven.

Conclusie

Het denken in termen van de alternatieven en een beleidsambitie slechts gericht op het ontwikkelen van alternatieven (in de vorm van de 3Vs van vermindering, verfijning en vervanging) is onvoldoende om tegemoet te komen aan de wens van de Kamer tot reductie tot nul van het aantal proeven en apen. Het is niet mogelijk apenproeven een op een te vervangen door een alternatieve proef. Een andere manier van denken en werken is nodig zowel in het toepassingsgericht onderzoek, het fundamentele onderzoek en het wettelijk vereiste onderzoek. Deze insteek werd breed gedeeld tijdens de stakeholdersbijeenkomst en de interviews. De term “proefdiervrije innovaties” werd hiervoor gebruikt. Het volgende hoofdstuk gaat in op de routes om tot die proefdiervrije innovaties te komen, in de vorm van betere wetenschap, betere regels en betere antwoorden op maatschappelijke vragen.

4 Routes naar een toekomst zonder apenonderzoek

De deelvraag in deze paragraaf luidt: hoe kan worden afgebouwd naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra? Welke routes zijn er? En onder welke voorwaarden?

Die laatste vragen staan centraal in paragraaf 4.1, waarin wordt ingegaan op drie domeinen waarop verbetering mogelijk is in het bereiken van proefdiervrije innovaties. De vraag naar afbouw in het BPRC en andere Nederlandse centra is onderwerp van 4.2, waarin het afwegingskader wordt geformuleerd met politieke keuzes voor de toekomst.

4.1 Van 3Vs naar 3Bs

Op basis van de stakeholdersdialoog, gesprekken en literatuurstudie zijn gemeenschappelijke vertrekpunten geformuleerd, een gedeelde visie voor de toekomst en uiteenlopende routes om daar te komen.

Het vertrekpunt waar belanghebbenden het over eens zijn (*common ground*) is de achtergrond van de wens van de Kamer. Deze werd door de deelnemers aan de stakeholdersdialoog gedeeld; het is maatschappelijk niet meer acceptabel om onderzoek te doen met apen. Ook voor de wetenschap is het aapmodel niet ideaal, en evenmin voor mensen die hopen op baanbrekende therapieën. De beperkingen in het aapmodel en de redenen waarom apen toch nog worden gebruikt komen aan de orde in deze paragraaf.

De gedeelde visie voor de toekomst (*shared horizon*) kan worden samengevat onder de noemer “proefdiervrije innovatie”: nieuwe toepassingen waar geen dieren meer aan te pas komen omdat er betere modellen zijn die effecten en veiligheid voor de mens nauwkeuriger kunnen voorspellen en die daarmee betrouwbaarder zijn dan de huidige methoden. Meer valide en waardevol, nuttiger en liefst ook goedkoper dan bestaande methoden. Niet het verfijnen, vervangen en verbeteren staan centraal, maar een innovatieve, andere manier van denken over kennisvergaring. Proefdiervrij duidt op de wens om niet het ene diermodel te vervangen door het andere, wat vaak gebeurt, maar meteen naar onderzoeksmethoden te gaan waarbij geen dieren nodig zijn. De deelnemers aan de dialoog vonden elkaar in dit toekomstbeeld.

De wegen om te komen tot proefdiervrije innovatie zijn minder eenduidig te formuleren, en meer omstreden vanwege uiteenlopende belangen en visies over haalbaarheid en wenselijkheid van specifieke maatregelen. Dat neemt niet weg dat stakeholders mogelijkheden zien voor verbetering. Zeker waar het gaat om het onderzoek in Nederland met apen, omdat het gebruik daarvan ten opzichte van andere proefdieren veel geringer is en een beperkt aantal toepassingen kent. Op drie specifieke domeinen is verbetering geformuleerd voor de toekomst van onderzoek met apen in Nederland, die hier stapsgewijs worden besproken: betere wetenschap, betere regelgeving en betere antwoorden op maatschappelijke vragen (3Bs).

4.1.1 Betere wetenschap

Onderzoek met apen gebeurt alleen als het niet anders kan; hierin zijn wetenschappers en wet eensgezind. Proeven met apen liggen maatschappelijk extra gevoelig vanwege de nauwe evolutionaire verwantschap van apen met de mens. Dit is ook het argument waarom apen nog steeds nodig geacht worden in onderzoek: juist omdat ze in gedrag en anatomie zo op ons lijken benaderen ze de mens het dichtst. Sommige onderzoekers, bij voorbeeld in de hersen- en cognitiewetenschappen, kunnen geen andere diermodellen gebruiken omdat apen in staat zijn complexe taken uit te voeren en apenhersenen lijken op mensenhersenen. Voor sommige vormen van infectieziektenbestrijding (aids, tuberculose, malaria) zijn apen nog het beste proefdier, en in sommige gevallen het enige proefdier omdat bepaalde middelen nog te gevaarlijk zijn om in de mens te testen. Ook zijn er infectieziekten die niet bij andere dieren voorkomen dan bij mensen en apen, zoals HIV (en het verwante apenvirus SIV). Op die gronden concludeerde de KNAW-commissie in haar advies (2014) dan ook dat onderzoek met apen, mits goed beargumenteerd en getoetst, aanvaardbaar en vooralsnog onmisbaar is.

Zowel de **klinische waarde** als de precieze **wetenschappelijke waarde** van het aapmodel roepen echter, en volgens stakeholders in toenemende mate, discussie op. De vervolgvraag daarbij is: is wat het aapmodel in het verleden heeft opgeleverd voor patiënten ook wat nodig is voor de ziekten van de toekomst?

Wat het apenonderzoek oplevert voor de (Nederlandse) patiënt is omstreden, bleek zowel in de literatuur als tijdens de interviews. Diverse voorbeelden zijn genoemd die duidelijke gezondheidswinst hebben opgeleverd door het testen in apen, van *deep brain stimulation* (DBS) voor Parkinsonpatiënten tot vaccinontwikkeling (polio, hepatitis B), infectieziektenonderzoek (zoals Zika en SARS) of orgaantransplantaties.²⁶ Recent kwam in het nieuws hoe een aap met een aangebrachte dwarslaesie weer kon lopen door een draadloze verbinding tussen de hersenen en het ruggenmerg van het dier.²⁷ Verwachtingen van patiëntenorganisaties over op termijn levensreddende interventies zijn hoog.²⁸

Aan de andere kant zijn er ook publicaties waaruit blijkt dat de feitelijke opbrengst van decennialang onderzoek met apen, gemeten naar wetenschappelijke output (zoals het aantal publicaties waarin resultaten worden verbonden aan apenstudies) en klinische resultaten (therapieën voor patiënten) voor de grote ziekten van het moment niet hoog is, en waarin de voorspellende waarde van het aapmodel in veiligheidsstudies zelfs aanzienlijk lager lag dan van bijvoorbeeld knaagdieren (Bailey 2008, Matthews 2008).²⁹

²⁶ Zie voor een overzicht FBr 2016: <http://www.monkeyresearch.org/>

²⁷ Diverse landelijke dagbladen rapporteerden op 10 november 2016 over Zwitserse onderzoekers die erin waren geslaagd een verlamde aap bijna volledige controle over de spieren terug te geven. De oorspronkelijke publicatie verscheen in: *Nature* 539, 177–178 (10 november 2016) doi:10.1038/539177a

²⁸ Patiënten geven aan vooral moeite te hebben met de lange ontwikkeltrajecten van medicijnen, en zeker erg zieke patiënten willen eerder toegang tot klinische studies en middelen. Overigens gaat de meeste tijd niet zitten in het dierproefonderzoek maar in de klinische fase van de ontwikkeling, en hierbij is het zeer de vraag hoeveel risico genomen kan worden in het eerder testen op mensen.

²⁹ Een voorbeeld daarvan is het Aidsvaccin dat in het verleden werd getest op mensapen (vooral chimpansees) en momenteel op makaken die besmet worden met een variant van het virus (SIV). Ruim 100 vaccins zijn positief getest met apen, maar geen een daarvan heeft therapeutische waarde voor de mens. Hierdoor zijn vragen ontstaan over het praktisch nut van het apenmodel (Bailey 2008a,b, 2007)

In het verleden zijn kortom (wisselende) successen geboekt met proeven met apen in de wetenschap en in de kliniek. De vraag is of het model robuust genoeg is voor de uitdagingen van de toekomst, en de manier waarop de huidige wetenschap en geneeskunde zoeken naar therapeutische toepassingen. Los van de ontwikkeling van alternatieven, zoals eerder besproken, maken ook **voortschrijdende technologische en wetenschappelijke inzichten** een herijking nodig van de vraag naar nut en noodzaak van dierproeven. Op dit terrein is de laatste jaren veel beweging. Hierin is een trend zichtbaar naar steeds meer kennis over ziekten en onderliggende mechanismen die niet op de traditionele manier kunnen worden benaderd (inclusief de dierproef). Het gaat dan onder meer om ontwikkelingen in gepersonaliseerde geneeskunde, het gebruik van stamcellen of weefselkweek, systeembioïologie en synthetische biologie, of om verbanden tussen ziekte en gedrag/leefstijl die steeds vaker uit een database komen en altijd al moeilijk vast waren te stellen in een diermodel. De vraag, die in verschillende gesprekken hardop werd gesteld, is dan ook of de dierproef nog wel de voorspellende waarde heeft die gewenst is voor het aanpakken van de (gezondheids)problemen van deze tijd.³⁰ Niet de noodzaak van de individuele proef, maar het nut van de algehele exercitie wordt daarin betwifteld.

Hoe moet het dan wel? De vraag naar betere wetenschap kan op twee manieren worden ingevuld: 1) door beter onderbouwde methoden van onderzoek en door het beter delen van kennis en data, en 2) door andere kennisvragen te stellen en deze te verbinden aan proefdiervrije methoden.

Om te beginnen het **beter onderbouwen en delen van wetenschappelijk onderzoek**.

Maatschappij, wetenschap en beleid vragen in toenemende mate om onderbouwing van beweringen met feiten en bewijzen (*evidence based*). De onderliggende ambitie is het verhogen van de kwaliteit van de onderzoeksvragen en de onderzoeksopzet van het proefdieronderzoek. De Nederlandse Wet op de dierproeven schrijft echter niet voor hoe dat moet. Onderzoekers mogen zelf bepalen hoe ze proeven methodologisch zodanig opzetten dat deze tot relevante resultaten leiden (Voormolen, 2015).

Wetenschappers hebben hoge verwachtingen van zogeheten *synthesis of evidence* (SoE)-methoden,³¹ het beter ordenen en evalueren van beschikbare kennis. Dit kan op verschillende manieren, afhankelijk van de specifieke vraagstelling en reeds beschikbare kennis: *narrative reviews* (beschrijvend literatuuronderzoek) worden wel beschouwd als de meest flexibele vorm en de *systematic review* als de zwaarste en meest complete manier van beschikbare kennis evalueren.

³⁰ Met name voor de ontwikkeling van nieuwe biologische middelen (*biologicals*) leveren proeven met apen geen extra informatie op. In het KNAW-advies werd al aangegeven dat winst is te behalen door als overheid stappen te ondernemen om deze (inter)nationale wetten aan te passen, zodat onnodig proefdiergebruik of onnodige duplicatie achterwege kunnen blijven. Deze verkenning onderschrijft dat advies.

³¹ Zie Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, NCad (2016), *Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek. Zienswijze van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad)*, Den Haag, NCad. Volgens deze zienswijze is SoE een containerbegrip voor de verschillende vormen van ordenen en evalueren van de beschikbare wetenschappelijke kennis als onderbouwing van een voorgenomen (dier)proef.

De systematic review kan worden vergeleken met de *Cochrane review* in de geneeskunde, waarin op systematische wijze kennis wordt verzameld in een meta-analyse gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. De systematic review kan tegemoet komen aan de wens om meer evidence based innovatie te stimuleren. De keerzijde is dat het uitvoeren van de review veel tijd, geld en expertise kost, en dat de uitkomst niet op voorhand leidt tot vermindering van dierproeven of tot meer innovatieve manieren van werken. Het is dus wel een belangrijk middel voor goed onderzoek, maar als enige niet voldoende als minder dierproeven het doel zijn.

Veel optimisme bestaat over het inzetten van databases, registers, biobanken, statistieken, big data, het delen van ruwe datasets met individuele gegevens en open research of open data in het algemeen. Dit zijn allemaal vormen van kennisdeling die tot betere uitwisseling, bredere kennisverspreiding en minder duplicatie zouden kunnen leiden; en daarmee in potentie tot een vermindering van dierproeven. Met name uitkomsten uit preklinische studies waarin veel proefdieren zijn gebruikt moeten worden gedeeld, ook bij negatieve resultaten (die nu doorgaans niet worden gepubliceerd). Heel veel geneesmiddelenonderzoek blijft 'hangen' in deze vroege onderzoeksfase en bereikt nooit een toepassing in de mens (proefpersoon of patiënt) vanwege problemen met de veiligheid of werkzaamheid. Het delen van deze negatieve resultaten via publicaties of databases kan voorkomen dat andere partijen voor soortgelijke onderzoeksvragen opnieuw proefdieren gebruiken. Voor de industrie is dit delen lastig vanwege vertrouwelijkheid van data en intellectueel eigendom van innovaties, maar het openstellen en delen van data na een bepaalde termijn (zoals ook in de patentwetgeving gebruikelijk) zou wel realistisch kunnen zijn. Enige weerstand tegen het delen van data is overigens niet exclusief voorbehouden aan commerciële organisaties; door competitie in het wetenschappelijk onderzoek zijn ook onderzoekers aan universiteiten voorzichtig met het vrijgeven van (onderliggende) datasets. Volgens sommigen kan deze houding alleen veranderen door het beoordelingssysteem en de publicatiedruk voor onderzoekers in zijn geheel aan te pakken.

Overigens zijn er in de praktijk al talrijke databases met informatie over alternatieven, maar deze zijn niet altijd vindbaar of intensief gebruikt. Ook zijn er beperkingen in wat methoden zoals een systematic review kunnen opleveren in termen van vermindering van dierproeven. Alternatieven zijn bijvoorbeeld niet altijd opgenomen in de literatuur, en ook de meest recente kennis of innovatie is vaak nog niet doorgedrongen in de gebruikelijke wetenschappelijke kanalen (internationale peer review voor publicatie). Deze methode is zoals eerder gezegd dus vooral geschikt voor onderbouwing van bewezen effectieve testmethoden, maar minder voor nieuwe manieren van doen. Bovendien kan de conclusie zijn van een review dat meer proefdieren zijn vereist om tot betere onderbouwing van de proef te komen. De wetenschappelijke validiteit van het aapmodel wordt bijvoorbeeld soms beperkt doordat de aantallen die kunnen worden gebruikt (vanwege maatschappelijke druk, ethische afwegingen en hoge kosten) zo klein worden dat ze statistisch niet meer relevant zijn. Wetenschappelijk levert de review dus betere kennis en validering op, en een meer robuust ontwerp van de proef, maar het leidt niet op voorhand tot minder dierproeven.

In het verleden hebben dierproeven bijgedragen aan betere gezondheid en veiligheid van mensen (en van dier en milieu) en daarmee een 'gouden standaard' gecreëerd die lastig is te doorbreken in het huidige wetenschapssysteem. Wetenschappelijke tijdschriften en peer reviewers stellen vaak eisen aan auteurs ten aanzien van het gebruik van bepaalde dierproeven of het valideren van

alternatieven. Het loslaten van die gouden standaard zou ruimte kunnen maken voor proefdier vrije innovaties of het versnellen van die innovaties. Ook het navolgen van de zogeheten *ARRIVE guidelines* kan helpen in deze context: deze richtlijnen zijn in 2010 opgezet om de informatie overdracht via publicatie te maximaliseren en om onnodige studies met proefdieren te voorkomen.³² Tientallen wetenschappelijke tijdschriften (waaronder *Nature* en *Plos*) onderschrijven de *ARRIVE* richtlijnen, maar verplichten ze niet. Dat geldt ook voor financiers van biomedisch onderzoek, zoals in Nederland ZonMw.

De zogenaamde '**gouden standaard**' van het (wetenschappelijk) onderzoek is nog steeds het diermodel; dit is verbonden met lange carrières, investeringen uit het verleden, kennis, gewoonte, geloof en macht. Het is lastig voor mensen om los te komen van deze gouden standaard en over te stappen naar iets anders, omdat het onzekerheden met zich meebrengt, en er volgens velen niets mis is met het oude systeem. Het heeft ten slotte altijd voor ze gewerkt. Alle experts en belanghebbenden die in het kader van deze verkenning zijn gesproken gaven zonder uitzondering aan dat het diermodel niet ideaal is; net zomin overigens als het computermodel, labmodel en willekeurig welk model dan ook – het blijven modellen. Volgens sommige wetenschappers is de aap het beste model of het enige model om momenteel onderzoek op te doen in specifieke domeinen; volgens anderen zijn er simpelweg geen goede alternatieven (anders zouden ze wel worden gebruikt), en weer anderen denken dat die alternatieven er pas komen als het primatenonderzoek radicaal wordt afgeschaft. Volgens enkele geïnterviewden zijn bij uitstek de vakgebieden waarin veel apenonderzoek wordt gedaan, zoals virologie en hersenonderzoek, conservatief in de zin dat er weinig aandacht is voor het ontwikkelen van alternatieven. Het zou een nieuwe generatie aio's en postdocs vergen om de stap te maken naar proefdier vrije methoden. In alle gevallen zal het tijd, ambitie, lef en geld kosten om tot nieuwe inzichten en nieuwe praktijken te komen waarin apen geen model meer hoeven staan voor toepassingen bij de mens.

Deze paradigmaverandering kan worden versterkt door het erkennen van het belang van andere typen kennisvragen. Niet alleen betere onderbouwing leidt dan tot betere kennis, maar ook alternatieve onderzoekspaden die met de huidige technologische mogelijkheden aan belang winnen. De tweede vorm van betere wetenschap is zo doende **kennisontwikkeling door andere vragen te stellen** en dit andere type kennisvraag te verbinden aan proefdier vrije innovaties. Een paradigmaverschuiving in de manier van onderzoek doen vindt volgens velen nu plaats, waarbij hoge verwachtingen bestaan van bijvoorbeeld personalised medicine en 5P geneeskunde (persoonlijke, preventieve, participatieve, predictieve, portable geneeskunde). Diermodellen hebben in deze vorm van geneeskunde geen voorspellende waarde meer omdat het niet om een groep mensen gaat, maar om een individueel toegespitst mensmodel (N=1). Onderzoek met de mens levert dan meer informatie en kennis op dan een diermodel. Onder de noemer van proefdier vrije innovaties wordt dan ook steeds meer en directer van de mens afgemeten (zoals bij microdosering en slimme meetapparaten) of er worden technologieën ingezet die zijn gebaseerd op humaan materiaal (zoals de organoids en organs/human on chips). Ook biobanken, big data en simulatiemodellen vallen onder deze categorie omdat ze bruikbare informatie over de mens kunnen

³² Zie voor de *ARRIVE* (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) richtlijnen: <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>

opleveren zonder dat daarvoor (aanvullende) dierproeven zijn gedaan – of door deze dierproeven uit te stellen tot een latere ontwikkelfase in het proces.

Proefdiervrije innovaties vereisen betere benutting van bestaande kennis en methoden (ook over het bestaan en de effectiviteit van bepaalde alternatieven) en ook het huidige dierexperimenteel onderzoek met apen kan aan waarde winnen door betere benutting van bestaande kennis en data. Zo kan onnodige duplicatie worden voorkomen, en explicieter aandacht worden besteed aan de vraag of het diermodel het meest relevante model is voor beantwoording van de wetenschappelijke vraag.

4.1.2 Betere regels in een internationale wereld

Naast de noodzaak van nieuwe kennisontwikkeling en andere vragen stellen zijn ook bestaande kaders volgens veel stakeholders aan verbetering toe. Want nieuwe technologie is niet voldoende als deze niet is gefundeerd in regelgeving en is gevalideerd. Stakeholders verschillen in hun visie over wat Nederland op eigen houtje kan doen in dit opzicht, en wat in internationaal verband moet worden geregeld in wetten en verdragen. Onderzoek met proefdieren, of het nu in de industrie is of in het wetenschappelijk onderzoek, is een internationale bezigheid. De regelgeving is ook internationaal vastgelegd (in de Europese Richtlijn) en er zijn standaarden en verdragen (zoals van de OECD) die bepaald gebruik van proefdieren voorschrijven voordat geneesmiddelen, vaccins of chemische stoffen de markt op mogen. En daarin verschilt de relatief strikte Europese regelgeving weer van de Amerikaanse, Japanse, Chinese regels.

Voor de beperkte validering van alternatieven voor wettelijk verplichte testen is momenteel een veel gehoorde klacht; het ontbreken van internationale erkenning, waardoor onderzoekers en bedrijven naast het alternatief ook nog een dierproef volgens het boekje moeten uitvoeren om aan de regels te voldoen voor toelating van een product tot de markt. Die parallelle tests zijn onpraktisch en kosten geld, en zijn volgens veel stakeholders ook moreel en principieel verwerpelijk omdat er geen wetenschappelijke of maatschappelijke noodzaak aan ten grondslag ligt. Verschillende Europese en Amerikaanse organisaties werken aan verbetering.³³ Ook de industrie is in principe welwillend want apenonderzoek is duur en niet publieksvriendelijk; de ontwikkeling van alternatieven is onderdeel van het businessmodel, maar dan moet er wel internationale erkenning zijn van die alternatieven. Hierin valt volgens belanghebbenden nog veel te winnen in diplomatie en internationaal overleg.

Ook moeten alternatieven internationaal worden erkend door bijvoorbeeld wetenschappelijke tijdschriften en in het peer review systeem, zodat resultaten van experimenteel onderzoek kunnen worden gepubliceerd en gedeeld (ook als niet de standaard dierproef is gevolgd). Volgens de gesproken stakeholders worden artikelen afgewezen wanneer niet de gebruikelijke dierproeven zijn gedaan in onderzoek.

³³ Zoals het EURL ECVAM for scientific validation the alternative methods to animal testing van de JRC

Veiligheid en risicoperceptie zijn onderliggende waarden in de discussie over regulatorisch onderzoek. Dit zijn deels formalistische vragen over welke regels nodig zijn om tot acceptabele veiligheidswaarden te komen, maar deels betreft het ook uitgesproken maatschappelijke vragen: wat hebben we nodig, als regelgevende instantie maar ook als maatschappij, om een middel veilig te veronderstellen, en hoeveel risico zijn we bereid te nemen? Door toegenomen kennis van moleculair-biologische processen en inzichten in het toxicologisch onderzoek worden de afgelopen decennia vragen gesteld over het juiste risicomodel. Het handhaven van het diermodel getuigt daarin eerder van een historisch gegroeid fenomeen, dan van recent wetenschappelijk inzicht. In de herziening van de risicobeoordeling van stoffen worden in de praktijk steeds vaker verschillende modellen naast elkaar gebruikt (ex vivo, in vitro, in silico naast historische proefdierdata). Hierin is volgens stakeholders en de literatuur duidelijk winst te behalen: door ook in de wettelijk verplichte risicobeoordeling stappen naar proefdiervrije innovaties te zetten om uiteindelijk diermodellen overbodig te maken.

Stakeholders zijn het eens over het belang van een internationale lobby voor het aanpassen van de vereisten in dit wettelijk verplichte veiligheidsonderzoek. Hierbij moet worden opgemerkt dat in Nederland geen apen meer worden gebruikt voor dit type onderzoek. Het afschaffen van dit regulatorisch onderzoek in Nederland zal dus eerder een principiële of morele boodschap uitzenden dan dat het een significante vermindering oplevert van het aantal apen in experimenten.

4.1.3 Beter antwoorden op maatschappelijke vragen

Een derde type argumenten – naast wetenschappelijk nut en regulatorische noodzaak – om extra voorzichtig om te gaan met apen als dierproefmodel zijn de **langlopende maatschappelijke discussie** en een publieke opinie die zich tegen deze experimenten keert, **politiek ongeduld** vanwege aanhoudende toezeggingen van de regering iets te doen aan de dierproeven met apen en ook diverse **economische argumenten** (onderzoek met apen is kostbaar en wordt grotendeels uit publieke middelen betaald). Meer dan ooit spelen ook **ethische overwegingen** een rol: juist omdat de aap zo dicht bij de mens staat is de morele status van dit dier zo hoog. De pijnpunten in de algemene discussie rondom dierproeven zijn extra aanwezig wanneer het apen betreft. Uit publieksonderzoeken blijkt bijvoorbeeld dat het gebruik van proefdieren voor een minderheid van de bevolking acceptabel is zolang het gaat om medische toepassingen die bijdragen aan menselijke gezondheid, met uitzondering van onderzoek met apen (en honden). Hier was een overgrote meerderheid tegen.³⁴ Experimenten met apen zijn zodoende al lang geen zaak meer van

³⁴ Uit een recent publieksonderzoek (2016) onder de Britse bevolking bleek dat apen het minst acceptabel waren van alle proefdieren in biomedisch onderzoek: slechts 17% vond het gebruik van nieuwe wereldapen zoals makaken acceptabel zolang er duidelijk gezondheidswinst voor mensen is te behalen, en 18% accepteerde het gebruik van kleinere apen zoals marmosets voor medische doelen. Ter vergelijking: het gebruik van ratten voor medische doeleinden is voor 48% van de Britten acceptabel (bron: Clemence & Leaman, 2016). Eerder Europees onderzoek uit 2010 laat zien dat de Europese bevolking verdeeld is over de vraag of wetenschappers proeven mogen doen met apen (en honden), ook als deze duidelijk gezondheidswinst voor mensen zouden opleveren. In landen als Frankrijk, Luxemburg, Zwitserland en Slovenie is een meerderheid van de bevolking tegen proeven met apen, terwijl in Spanje een meerderheid juist vindt dat deze proeven acceptabel zijn als ze een medisch belang dienen. Van de Nederlanders gaf 45% in 2010 aan het eens te zijn met de stelling dat wetenschappers proeven mogen doen met dieren zoals apen en honden als dit gezondheidswinst oplevert; 39% was tegen en 15% was niet uitgesproken voor of tegen (bron: EC Eurobarometer special 340, 2010, pag. 60-61).

individuele onderzoekers en deskundigen, maar een maatschappelijk probleem dat om breed gedragen oplossingen vraagt.

Toewerken naar proefdiervrije innovaties wordt door veel belanghebbenden gezien als een ware transitie³⁵ of **paradigmaverschuiving**, omdat het niet alleen een nieuwe manier van werken vereist, maar ook een nieuwe manier van denken en doen in een systeem dat nog op oude waarden en praktijken is gebaseerd. Daarbij moeten verschillende routines, gebruiken, geloven en patronen worden doorbroken.

Verandering of transitie vergt dus andere kennisvragen, en daarmee andere routes en modellen, maar ook een andere onderstroom die recent steeds meer aandacht krijgt. In wetenschappelijke kennisontwikkeling staan ook bredere **maatschappelijke vragen** steeds vaker expliciet op de agenda:³⁶ wat is gezondheid? Wat is de invloed van gedrag en preventie? Wat voor type onderzoek willen we als samenleving? Welke producten willen we ontwikkelen? Wat is daarvoor nodig? De toegevoegde waarde van apenonderzoek moet in het licht van deze nieuwe ontwikkelingen worden gezien.

Deze tendens is ook terug te zien in bijvoorbeeld de Nationale Wetenschapsagenda, waarin wetenschappers samen met het bedrijfsleven en maatschappelijke organisaties een kennisagenda opstellen voor de toekomst. Het recente NCad advies (2016) stelt voor een Agenda Proefdiervrije Innovatie onder te brengen bij de Wetenschapsagenda. Dit heeft als voordeel dat een bredere groep stakeholders een stem krijgt in het formuleren van relevante onderzoeksvragen, en in het sturen van toekomstig onderzoek zonder proefdieren (zoals apen).

Het uitgangspunt van de Tweede Kamer is kennisontwikkeling zonder apenonderzoek maar onder voorwaarden van bescherming van de bevolking tegen acute infectieziekte uitbraken. Daarmee zijn verschillende waarden in het geding, waarvan twee met name aan belang toenemen de laatste jaren: gezondheidsbelang en dierenwelzijnsbelang. Aan de ene kant bestaat een groeiende maatschappelijke behoefte aan gezondheid en veiligheid van mensen, waarin we minder bereid zijn risico's te nemen en van de overheid verwachten dat zij zorg draagt voor veilige producten voor patiënt en consument en toegang tot nieuwe behandelmethode. Door vergrijzing en de daaraan gerelateerde toegenomen neurologische aandoeningen, neemt het belang van hersenonderzoek bovendien toe. Dit is bij uitstek een vakgebied waarin relatief veel apen worden gebruikt in (fundamenteel) onderzoek. Een andere maatschappelijke waarde is dierenwelzijn, waarin een trend zichtbaar is waarin dieren niet alleen zoveel mogelijk leed moet worden bespaard maar waarbij ook steeds vaker 'humane' rechten worden toegekend aan dieren; hierin zijn ook principiële noties

³⁵ Het recente NCad advies 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek' (2016) neemt deze transitie als uitgangspunt, en ook het advies van de denktank financiering alternatieven voor EZ (in Transitie) is gestoeld op het principe dat een ommekeer in denkwijze en manier van wetenschap doen is vereist om tot versnelling en verandering te komen.

³⁶ Zie bijvoorbeeld initiatieven als science in transition, de roep om evidence based kennis en beleid, internationale onderzoeksprogramma's naar *responsible research and innovation*, het maatschappelijk verantwoord innoveren (MVI) programma van NWO, *challenge-driven research* en de Nederlandse topsectoren of de Nationale Wetenschapsagenda ; allerlei voorbeelden van meer inclusieve en sensitieve vormen van wetenschap bedrijven, met oog voor maatschappelijke noden en belangen.

opgenomen waarbij proefdiergebruik moreel problematisch en volgens sommigen ethisch onacceptabel is geworden.

Belangen van verschillende partijen in de maatschappij – van patiënten en consumenten tot onderzoekers en industrie – maken het dierproefdebat bij voorbaat emotioneel, omstreden en complex. De aap heeft een bijzondere plek in dit debat, omdat dit dier de spil vormt van de argumenten die in het bredere dierproefdebat samenkomen: maatschappelijk en politiek moreel omstreden, maar ook volgens wetenschappers en patiënten nog wel van waarde bij gebrek aan beter.

De samenleving vraagt om herijking van kennisvragen en om betere oplossingen voor maatschappelijke vragen. In het stappenschema in de volgende paragraaf zijn de verschillende overwegingen en zorgen puntsgewijs benoemd.

4.2 Overwegingen bij minder proeven met apen

De wens van de Tweede Kamer is afbouw van het primatenonderzoek in Nederland tot nul met uitzondering van onderzoek dat nodig is voor acute gevaren voor de volksgezondheid. In de gesprekken en tijdens de stakeholdersdialoog werden diverse mogelijke gevolgen genoemd van het afbouwen (tot nul) van het primatenonderzoek in Nederland. Hieronder zijn de belangrijkste argumenten puntsgewijs in twee globale opties uitgewerkt die tot vermindering kunnen leiden: stoppen met apenonderzoek in Nederland (direct of op termijn), of alleen bepaalde typen onderzoek toestaan en deze aan voorwaarden verbinden. De intentie van deze exercitie was explorerend en niet beoordelend; er is met andere woorden in deze fase geen rangorde aangebracht. Een synthese van de overwegingen wordt in het laatste hoofdstuk beschreven.

Overwegingen over mogelijke effecten van afbouw (tot nul) van apenonderzoek in Nederland:

- Afbouwen is de manier om tegemoet te komen aan de politieke wens en om publiek vertrouwen te herstellen
- Stoppen met apenonderzoek stimuleert innovatieve methoden
- Nederland kan zich profileren als voorloper, net als in het verleden met een verbod op mensapen en cosmeticatesten, dat internationaal gevolgd werd
- Minder onderzoek met apen betekent meer onderzoek direct in de mens
- Minder onderzoek met apen leidt tot de inzet van lagere diersoorten
- Nederland wordt afhankelijk van het buitenland voor kennis en toegang tot bepaalde (genees)middelen; dat kan meer geld kosten dan die kennis in eigen land houden
- Specifieke kennis en expertise van het BPRC verdwijnt
- Nederland verliest zijn positie in toponderzoek (vooral in hersenonderzoek en virologie)
- Nederlandse kennis verdwijnt naar het buitenland
- Nederlandse industrie verhuist naar het buitenland
- Onderzoek gaat naar een buitenland met minder hoge standaarden voor dierenwelzijn
- Onderzoek gaat naar een buitenland met minder hoge standaarden voor veiligheid
- Internationale regels en normen moeten worden herzien, vooral voor de validering van alternatieven.

Gegeven de huidige situatie en standpunten liggen er de volgende routes en beslispunten:

4.2.1 Stopzetten (direct of op termijn)

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland direct stop te zetten, heeft dit mogelijk gevolgen voor:

1. De huidige apenkolonie van het BPRC en de apen in de twee andere centra
2. Het huidige toepassingsgerichte en fundamenteel apenonderzoek
3. Onderzoekers in Nederlandse instellingen die gebruik maken van apen
4. De huidige fundamentele kennisbasis van onderzoek dat in Nederland plaatsvindt met apen
5. De huidige infectieziektenbestrijding bij acute dreiging
6. Bedrijven die in Nederland onderzoek doen met apen
7. Toegang van patiënten tot klinische studies, kennis en therapie
8. Nakomen van internationale afspraken en richtlijnen
9. De Nederlandse Wet op de dierproeven en breder het proefdierbeleid
10. De Rijksuitgaven.

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland op termijn stop te zetten (zoals in het jaar 2025, conform de ambities om Nederland koploper te maken in proefdiervrije innovatie), dan wel te reduceren, moet **in aanvulling op bovenstaande punten** over het volgende worden besloten:

1. Afbouwschema met meetbare (smart) doelstellingen en beslispunten
2. Transparante en controleerbare wijze van rapportage over aantallen en doelen per instelling
3. Financieel stimulerings- en/of compensatieschema.

4.2.2 Voorwaarden stellen aan het type toe te laten onderzoek

Een tweede manier om het onderzoek met apen te reduceren is door niet meer alle typen onderzoek toe te staan, en striktere voorwaarden te stellen aan het onderzoek dat nog wel plaatsvindt in Nederland in termen van beter onderzoek, betere regels en betere antwoorden op maatschappelijke vragen.

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland toe te staan voor bepaalde soorten onderzoek, moeten de volgende voorwaarden worden uitgewerkt:

1. Hoe te bepalen welk onderzoek uitgevoerd wordt en hoeveel apen maximaal gebruikt mogen worden
2. Welke aanvullende voorwaarden te stellen aan toelating, monitoring, evaluatie, inspectie en handhaving en inzicht daarin voor bijvoorbeeld de Tweede Kamer
3. Op welke locatie(s) dit onderzoek mogelijk te maken

4. Welke voorwaarden te stellen aan het onderzoek in termen van data- en kennisdeling
5. Welke vormen van financiering passend zijn op korte en langere termijn.

In het volgende en laatste hoofdstuk worden deze mogelijke effecten vertaald in politieke keuzes voor de toekomst.

5 Conclusie en samenvatting

Via een motie heeft de Tweede Kamer de staatssecretaris van het Ministerie van OCW gevraagd een onafhankelijke studie te doen naar onderzoek met apen in Nederland. Het Rathenau Instituut heeft deze verkenning op verzoek uitgevoerd tussen september en december 2016. De hoofdvraag van de verkenning luidde:

Wat is de stand van zaken op het gebied van alternatieven voor proeven met apen, nu en in de nabije toekomst, en hoe kan zo snel mogelijk worden gekomen tot een plan voor afbouw naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten, die de volksgezondheid bedreigen?

Deze vraag is in deze verkenning geoperationaliseerd in drie deelvragen, die in respectievelijk hoofdstuk 2, 3 en 4 zijn behandeld:

1. Welk onderzoek wordt er in Nederland gedaan met apen en is dat strikt noodzakelijk onderzoek (in relatie tot de directe bedreiging voor de volksgezondheid)?
2. Wat zijn de alternatieven en zijn het ook daadwerkelijk alternatieven voor onderzoek met apen?
3. Hoe kan worden afgebouwd naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra? Welke routes zijn er? En onder welke voorwaarden?

Aan de hand van literatuurstudie, interviews en een stakeholdersdialoog zijn de volgende antwoorden en daarvan afgeleide politieke keuzes te formuleren.

5.1 Antwoorden op deelvragen

5.1.1 Deelvraag 1

Welk onderzoek wordt er in Nederland gedaan met apen en is dat strikt noodzakelijk onderzoek (in relatie tot de directe bedreiging voor de volksgezondheid)?

Antwoord:

Onderzoek met apen is onder te verdelen in drie domeinen, die ieder andere wettelijke eisen kennen en andere maatschappelijke waarden vertegenwoordigen: toegepast translationeel onderzoek, wetenschappelijk onderzoek, en wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek.

- **Toegepast translationeel onderzoek.** Onderzoek dat wordt gedaan voor de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen, ook wel omzettingsgericht onderzoek genoemd. Hieronder valt ook infectieziektenbestrijding in geval van noodsituaties zoals een virusuitbraak of bijvoorbeeld toepassingen in de transplantatiegeneeskunde. Meer dan de helft van de apen voor experimenten in Nederland wordt voor dit type onderzoek gebruikt (59% in 2015 bij het BPRC; in totaal 120 apen in 2015).
- **Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.** Dit wordt gedaan voor inzicht in wetenschappelijke vragen. Binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek worden apen vooral gebruikt voor onderzoek naar de hersenen, het immuunsysteem en virale infecties. Iets minder dan de helft van de apen voor experimenten in Nederland wordt voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek gebruikt (41% in 2015 bij het BPRC, in totaal 84 apen in 2015).
- **Wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek.** Dit type onderzoek wordt gedaan om de veiligheid van nieuwe producten te testen voordat zij op de markt worden toegelaten. Het gebruik van apen voor dit type onderzoek vindt in Nederland niet meer plaats (0% in 2015, geen apen).

Volgens de Wet op de dierproeven mogen apen alleen worden gebruikt als er geen andere diersoorten kunnen worden ingezet, er geen alternatieven zijn, en het gaat om gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende ziekten bij de mens (artikel 10-e Wod).

Bijna alle apen voor dierexperimenteel onderzoek in Nederland worden gehuisvest in het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk. De grootte van de apenkolonie ligt rond de 1500 dieren, waarvan er ieder jaar circa 200-250 voor experimenten worden gebruikt. In 2015 werd het merendeel van de apen in experimenten (59 procent) hier ingezet voor toegepast translationeel onderzoek en 41 procent voor fundamenteel onderzoek.

Op twee andere plekken worden apen gehouden voor wetenschappelijk onderzoek: het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam (16 apen in verblijf, 6 proeven met resusapen in 2015) en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam waar vooral infectieziektenonderzoek plaatsvindt (21 proeven met Java-apen in 2015). De Radboud Universiteit in Nijmegen heeft in december 2016 alle experimenten met apen beëindigd (en had 3 proeven met apen in 2015).

Cijfers over het aantal afgeronde proeven met apen worden gerapporteerd aan de NVWA, maar uit de jaarverslagen (*Zo doende*) zijn deze gegevens niet te herleiden tot alle individuele instellingen waar onderzoek met apen plaatsvindt.³⁷ Ook is niet gepubliceerd welk type onderzoek het betreft, waardoor de vraag naar het gebruik van apen voor acute dreigingen voor de volksgezondheid niet is te beantwoorden op basis van deze cijfers.

³⁷ Alleen de uitgesplitste cijfers voor de universitaire instellingen (incl UMCs) zijn opgenomen in de bijlagen van de jaarverslagen van de NVWA. Concreet betekent dit dat wel het totaal aantal proeven met apen is opgenomen voor Nederland, maar details over type onderzoek alleen gepubliceerd voor het Erasmus MC en de Radboud Universiteit. Het BPRC geeft deze cijfers in jaarverslagen (meest recent over 2015) en de KNAW publiceert elke twee jaar de cijfers van het Herseninstituut (meest recent over 2013-14).

In Nederland vindt momenteel geen onderzoek met apen plaats voor het wettelijk verplichte regulatorisch onderzoek; dit gebeurt vooral in het buitenland bij internationale bedrijven en contractorganisaties (CROs).

Politieke keuzes:

Translationeel onderzoek omvat het grootste deel van het primatenonderzoek en bestaat vooral uit infectieziektenonderzoek, inclusief het onderzoek voor acute levensbedreigende situaties. Om volgens de wens van de Tweede Kamer in te kunnen grijpen bij acute bedreigingen voor de volksgezondheid, kan ervoor worden gekozen dit type onderzoek te handhaven of afspraken daarover te maken met het buitenland. Voor de goede oordeelsvorming van de Tweede Kamer en voor evaluatie en monitoring is het dan wel noodzakelijk dat meer specifieke gegevens beschikbaar komen over aantallen en typen experimenten met apen in Nederland, met name in andere instellingen dan het BPRC, en dat deze publiek toegankelijk zijn op een centrale plek. Deze gegevens worden bijvoorbeeld niet voor alle instellingen die apenonderzoek doen in Nederland gepubliceerd in de proefdierkundige jaarverslagen van de NWWA.

Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek beslaat in de praktijk bijna de helft van het gebruik van apen als proefdier in Nederland. Dit onderzoek vindt plaats in het BPRC en twee kleinere onderzoekscentra (in Amsterdam en Rotterdam). Er zijn geen wettelijke voorschriften in Nederland die dit type onderzoek vereisen. De Kamer kan besluiten dit onderzoek te verbieden of af te bouwen naar nul.

Het regulatorisch onderzoek naar nieuwe producten is strikt noodzakelijk zolang de wet en internationale afspraken dit voorschrijven, maar vindt in Nederland niet meer met apen plaats. Het afschaffen van dit onderzoek heeft in de huidige praktijk weinig gevolgen voor het aantal apen in Nederland maar kan wel een symboolfunctie vervullen.³⁸

5.1.2 Deelvraag 2

Wat zijn de alternatieven, en zijn het ook daadwerkelijk alternatieven voor onderzoek met apen?

Antwoord:

Leidend in de zoektocht naar alternatieven, en het uitgangspunt van het proefdierbeleid, is het '3V-principe': in eerste instantie schrijft dit voor dierproeven zo veel mogelijk te vervangen door diervrije methoden (vervangen), waar dit niet mogelijk is het streven om het aantal gebruikte dieren te verminderen (verminderen), en bij de resterende proeven is het verplicht het ongerief voor de proefdieren te minimaliseren (verfijnen).

Er zijn diverse methoden beschikbaar die aan dit beleid bijdragen, variërend van rechtstreeks onderzoek doen op de mens en gebruik van technologieën met menselijke cellen of

³⁸ In deze context adviseerde het NCad recent om de huidige risicobeoordeling te herzien en internationale samenwerking op te zoeken om acceptatie door regulatorische autoriteiten te realiseren (2016: 26).

lichaamsmateriaal tot computer- en simulatiemodellen waar geen (aanvullende) dierproeven voor hoeven te worden uitgevoerd. Deze verkenning onderscheidt vier categorieën (zie 3.1):

<p>1 – Technologie om direct te meten aan de mens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mensmodellen (eerder, specifieker) • Slimme apparaten • Microdosering • Biobanken en genomics data • MRI, scanning, non-invasieve interventies 	<p>2 – Technologie gebaseerd op menselijk materiaal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lab on a chip / organ on a chip / human on a chip • Organoiden • Tissue engineering / weefsel- en celkweek • Humane cellen in vitro
<p>3 – Informatietechnologie en slimme data</p> <ul style="list-style-type: none"> • Computersimulaties • Datamining • Systeembioologie • Statistiek, epidemiologie, betere modellen voor validatie • Big data 	<p>4 – Niet-technologische oplossingen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organisatiemodellen • Kennisdeling en datasets uitwisselen • Beter onderzoekspzets door systematic review en synthesis of evidence • Validatie van proeven en modellen • Regelgeving (nationaal/internationaal) • Gouden standaard paradox.

In dit overzicht zijn ook andere dan technologische oplossingen meegenomen, zoals nieuwe regelgeving, het veranderen van wetenschappelijke onderzoeksrouines en andere manieren om kennis en data te delen, omdat deze ook kunnen leiden tot beter onderzoek met minder dieren.

De verschillende bestaande alternatieve onderzoeksmethoden en de technologieën in ontwikkeling, hebben nog niet geleid tot afbouw van experimenten met apen, ondanks dat de Tweede Kamer daar al jaren en veelvuldig om heeft gevraagd. Uit de gesprekken, literatuur en de stakeholdersdialoog kwamen diverse argumenten naar voren waarom een exclusieve nadruk op alternatieven zelfs belemmerend werkt op dit moment voor het verder reduceren van het aantal dierproeven (zie ook 3.2).

Deze verkenning laat zien dat het denken in termen van alternatieven ertoe leidt dat praktijken niet veranderen zolang die alternatieven er niet zijn (volgens de wet zouden ze dan ook verplicht gebruikt moeten worden). De motivatie ontbreekt dus om het alternatief te ontwikkelen.

Ten tweede kunnen alternatieven, van welke aard dan ook, niet de gehele dierproef één op één vervangen. Dat is nu vaak het uitgangspunt, maar stakeholders geven aan dat het maatschappelijk uiteindelijk niet gaat om het vervangen van de apenproef, maar om de bredere vraag welke kennis over gezondheid nodig is en uit welke bron die op verantwoorde manier kan worden verkregen. Verschillende alternatieven kunnen wel samen informatie opleveren die de dierproef kan vervangen. Het risico van het denken in termen van alternatieven is dat de verwachting ontstaat dat een alternatief daadwerkelijk een op een de hele dierproef vervangt, en zolang dat niet zo is er dus geen alternatieve manieren zijn om onderzoek te doen.

Ten derde leidt een toename van alternatieven in de praktijk niet noodzakelijk tot een afname van het aantal gebruikte dieren. Voor het ontwikkelen van bepaalde alternatieven, zoals in de

stamceltechnologie of weefselkweek, worden ook dieren of hun celmateriaal ingezet, al gaat het daarbij vaak om lagere diersoorten (zoals ratten en muizen), en is het gebruik van dierlijk materiaal de laatste jaren afgenomen. Ook in de fase vlak voor de overstap naar het testen in de mens, worden vaak toch nog levende proefdieren gebruikt om te voldoen aan de wettelijke vereisten om de veiligheid en werkzaamheid te testen. Dat betekent dat er wellicht in de ene fase van onderzoek minder dieren worden gebruikt, of andere dieren, maar in een andere fase van onderzoek meer dieren; dat is een verschuiving van het probleem volgens velen. Ook de verschuiving naar andere dieren is voor velen niet acceptabel.

Ten vierde leidt het praten over alternatieven en de 3Vs tot gebrek aan waardering voor voortgang, en verwarring over wat doel en middel is. Voor sommigen is vervangen het enige doel, terwijl anderen ook vooruitgang zien in vermindering of verfijning. In Nederland is er bijvoorbeeld veel bereikt op het terrein van verfijning van het primatenonderzoek (zoals kooiverrijking en zorgen voor minder stress). Als de ambitie is om alle dierproeven te vervangen is dit echter niet relevant. Het is moeilijker om wederzijds begrip te creëren voor hoeveel vorderingen er al zijn gemaakt, als geen overeenstemming bestaat over het precieze doel, of als daar andere waardeoordelen over bestaan.

Ten vijfde neemt het bestaan van alternatieven niet weg dat proeven nog steeds noodzakelijk zijn voor regelgevende instanties op het gebied van testen van veiligheid en effectiviteit van chemische stoffen, geneesmiddelen en vaccins. In Nederland wordt deze discussie in relatie tot apen overigens momenteel minder actief gevoerd, omdat er in de praktijk geen proeven op dit vlak worden gedaan in ons land.

Ten slotte een specifiek punt van toepassing op het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Ook hier stellen stakeholders dat niet het aapmodel op zich centraal moet staan, maar de kennis die nodig is voor het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag. Vooral nieuwe kennisvragen zijn hier belangrijk. Daarbij kan de conclusie ook zijn dat het aapmodel – of welk diermodel dan ook – de gewenste informatie niet levert omdat er methoden zijn die meer opleveren in termen van voorspelbaarheid en betrouwbaarheid, en die al dan niet goedkoper zijn dan dierproeven. Focus op alternatieve proeven belemmert het denken in termen van betere, innovatieve wetenschappelijke methoden.

Politieke keuzes:

Het denken in termen van de alternatieven (in de vorm van de 3Vs van vermindering, verfijning en vervanging) is dus onvoldoende gebleken om tegemoet te komen aan de wens van de Kamer om het aantal proeven met apen te reduceren tot nul. Het is niet mogelijk apenproeven een op een te vervangen door een alternatieve proef. In de praktijk worden meerdere modellen naast elkaar gebruikt, die overigens allemaal hun beperkingen kennen. Een andere manier van denken en werken is nodig in het toepassingsgericht onderzoek, het fundamentele onderzoek en het wettelijk vereist onderzoek. Het sleutelwoord hierbij is volgens stakeholders “proefdiervrije innovatie”.

5.1.3 Deelvraag 3

Hoe kan worden afgebouwd naar nul bij het BPRC en andere Nederlandse onderzoekcentra? Welke routes zijn er? En onder welke voorwaarden?

Antwoord:

Het vertrekpunt waar belanghebbenden het over eens zijn is dat het maatschappelijk niet meer acceptabel is om onderzoek te doen met apen. Dit is ook de achtergrond van de wens van de Tweede Kamer. Ook voor de wetenschap is het aapmodel niet ideaal, en evenmin voor het beschikbaar komen van baanbrekende therapieën.

De gedeelde visie voor de toekomst kan worden samengevat onder de noemer “proefdiervrije innovatie”: nieuwe toepassingen waar geen dieren meer aan te pas komen omdat er betere modellen zijn die effectiviteit en veiligheid in de mens nauwkeuriger kunnen voorspellen en die daarmee betrouwbaarder zijn dan de huidige methoden. Meer valide en waardevol, nuttiger en liefst ook goedkoper dan bestaande methoden. Dit begrip vervangt het denken in 3Vs. Niet het verfijnen, vervangen en verbeteren staan centraal, maar een innovatieve, andere manier van denken over kennisvergaring. Proefdiervrij duidt op de wens om niet het ene diersmodel te vervangen door het andere, of door minder proefdieren te gebruiken, maar meteen naar onderzoeksmethoden te gaan waarbij geen dieren nodig zijn.

De wegen om te komen tot proefdiervrije innovatie zijn minder eenduidig te formuleren en meer omstreden vanwege uiteenlopende belangen en visies over haalbaarheid en wenselijkheid van specifieke maatregelen. Dat neemt niet weg dat stakeholders mogelijkheden zien voor verbetering. Zeker waar het gaat om het onderzoek in Nederland met apen, omdat het gebruik daarvan ten opzichte van andere proefdieren gering is en een beperkt aantal toepassingen kent. Op drie specifieke domeinen is verbetering geformuleerd voor de toekomst van het onderzoek met apen in Nederland: **betere wetenschap, betere regelgeving en betere antwoorden op maatschappelijke vragen** (zie ook 4.1).

De vraag naar **betere wetenschap** kan op twee manieren worden ingevuld: 1) door beter onderbouwde methoden van onderzoek en door het beter delen van kennis en data, en 2) door nieuwe kennisvragen te stellen en deze te verbinden aan proefdiervrije methoden.

Om te beginnen het **beter onderbouwen en delen van wetenschappelijk onderzoek**.

Wetenschappers hebben veel verwachtingen van zogeheten synthesis of evidence (SoE)-methoden, het beter ordenen en evalueren van beschikbare kennis. Dit kan op verschillende manieren, afhankelijk van de specifieke vraagstelling en van de reeds beschikbare kennis, met als meest complete vorm de systematic review van bestaande literatuur, die voor iedereen beschikbaar gemaakt zou moeten worden. De keerzijde is dat het uitvoeren van de review veel tijd, geld en expertise kost, en dat de uitkomst niet op voorhand leidt tot vermindering van dierproeven of tot meer innovatieve manieren van werken. Het is dus wel een belangrijk middel voor goed onderzoek, maar als enige niet voldoende als minder dierproeven (met apen) het doel zijn.

Veel optimisme bestaat ook over het inzetten van databases, registers, biobanken, statistieken, big data, het delen van ruwe datasets met individuele gegevens tussen onderzoekers en van open research of open data in het algemeen. Dit zijn allemaal vormen van kennisdeling die tot betere uitwisseling, bredere kennisverspreiding en minder duplicatie zouden kunnen leiden, en daarmee in potentie tot een vermindering van dierproeven. Vooral de uitkomsten van preklinische studies waarin veel proefdieren zijn gebruikt moeten dan worden gedeeld, ook bij neutrale of negatieve resultaten (die nu doorgaans niet worden gepubliceerd). Ook het navolgen van de *ARRIVE guidelines* kan helpen om de informatieoverdracht via publicatie te maximaliseren en om onnodige studies met proefdieren te voorkomen. Verschillende wetenschappelijke tijdschriften (waaronder *Nature* en *Plos*) en financiers van biomedisch onderzoek (zoals ZonMw) onderschrijven de ARRIVE richtlijnen, maar verplichten ze niet.

Het huidige dierexperimenteel onderzoek met apen kan dus deels vervangen worden en daarbij aan wetenschappelijke waarde winnen door betere benutting van bestaande kennis en door betere kennisdeling over het bestaan en de effectiviteit van bepaalde alternatieven. Zo kan onnodige duplicatie worden voorkomen, en explicieter aandacht worden besteed aan de vraag of het aapmodel het meest relevante model is voor beantwoording van de wetenschappelijke vraag.

De tweede vorm van betere wetenschap is **kennisontwikkeling door andere vragen te stellen** en dit andere type kennisvraag te verbinden aan proefdiervrije innovaties. Een paradigmaverschuiving in de manier van onderzoek doen vindt volgens velen nu al plaats, waarbij hoge verwachtingen bestaan t.a.v. bijvoorbeeld personalised medicine en 5P-geneeskunde (persoonlijke, preventieve, participatieve, predictieve, portable geneeskunde). Diermodellen hebben in deze vorm van geneeskunde weinig tot geen voorspellende waarde, omdat het niet gaat om wat gemiddeld goed is voor een groep mensen, maar om individuele gezondheid. Onderzoek met individuele patiënten of vrijwilligers levert dan meer kennis op dan een diermodel. Bij “proefdiervrije innovatie” wordt dan ook steeds meer gedacht aan onderzoek direct bij mensen (zoals door microdosering en slimme meetapparaten) of er worden technologieën ingezet die zijn gebaseerd op menselijk lichaamsmateriaal (zoals de organoïden en chiptechnologie). Ook biobanken, big data en simulatiemodellen vallen onder deze categorie, omdat ze bruikbare informatie over menselijk gedrag en gezondheid kunnen opleveren zonder dat daarvoor dierproeven nodig zijn.

Betere regelgeving gaat over wettelijke vereisten. Soms wordt apenonderzoek voorgeschreven om werkzaamheid en veiligheid te testen. Dit onderzoek vindt vooral plaats in het buitenland. Stakeholders zijn het eens over het belang van een internationale lobby voor het aanpassen van deze vereisten. Dit kan een principiële of morele boodschap uitzenden, zodat het ook daar een significante vermindering oplevert van het aantal proeven met apen, of in eigen land vermindering van proeven met andere diersoorten.

Ten slotte zijn **betere antwoorden op maatschappelijke vragen** nodig. Naast vragen over nut en noodzaak vanuit wetenschappelijk of wettelijk perspectief, zijn er ook andere redenen om extra voorzichtig om te gaan met apen als diermodel. Verandering of transitie vergt andere kennisvragen, en daarmee andere routes en modellen, maar ook een andere benadering van gezondheid die steeds meer aandacht krijgt. In wetenschappelijke kennisontwikkeling staan ook bredere

maatschappelijke vragen steeds vaker expliciet op de agenda: wat is gezondheid? Wat is de invloed van gedrag en preventie? Wat voor type onderzoek willen we als samenleving? Welke producten willen we ontwikkelen? Wat is daarvoor nodig? De toegevoegde waarde van apenonderzoek moet in het licht van deze nieuwe ontwikkelingen worden gezien.

Toewerken naar proefdiervrije innovaties wordt door veel belanghebbenden gezien als een ware transitie of paradigmaverschuiving, omdat het niet alleen een nieuwe manier van werken vereist, maar ook een nieuwe manier van denken en doen in een systeem dat nog op oude waarden en praktijken is gebaseerd. De zogenaamde 'gouden standaard' is nog steeds het diermodel; dit is verbonden met lange carrières, investeringen uit het verleden, kennis, gewoonte, geloof en macht. Dit doorbreken kost moeite en geld en levert onzekerheid op.

Naast de langlopende maatschappelijke discussie en de publieke opinie die zich tegen deze experimenten keert, is er ook politiek ongeduld vanwege aanhoudende toezeggingen van de regering iets te doen aan de proeven met apen. Ook spelen diverse economische argumenten; onderzoek met apen is kostbaar en wordt grotendeels uit publieke middelen betaald.

Ethische overwegingen spelen nu al een rol: apenonderzoek wordt verantwoord met het argument dat de aap zo dicht bij de mens staat, maar juist daarom is ook de morele status van dit dier zo hoog. De pijnpunten in de algemene discussie rondom dierproeven zijn extra aanwezig wanneer het apen betreft. Experimenten met apen zijn zodoende al lang geen zaak meer van individuele onderzoekers en deskundigen, maar een maatschappelijk probleem dat om breed gedragen oplossingen vraagt.

5.2 Politieke keuzes bij de afbouw van het apenonderzoek in Nederland

Het uitgangspunt van de Tweede Kamer is kennisontwikkeling zonder apenonderzoek maar onder voorwaarden van bescherming van de bevolking tegen acute infectieziektenuitbraken. Daarmee zijn verschillende waarden in het geding, die kunnen conflicteren.

In de gesprekken en tijdens de stakeholdersdialoog werden diverse mogelijke gevolgen genoemd van het afbouwen (tot nul) van het primatenonderzoek in Nederland. Hieronder zijn de overwegingen aangegeven die meegenomen moeten worden in de besluitvorming, en die zijn uitgewerkt in twee globale beslisroutes: stoppen met apenonderzoek in Nederland (direct of op termijn), of alleen nog bepaalde typen onderzoek toestaan en hier voorwaarden aan verbinden.

Overwegingen over mogelijke effecten van afbouw (tot nul) van apenonderzoek in Nederland:

- Afbouwen is de manier om tegemoet te komen aan de politieke wens en om publiek vertrouwen te herstellen
- Stoppen met apenonderzoek stimuleert innovatieve methoden
- Nederland kan zich profileren als voorloper, net als in het verleden met een verbod op mensapen en cosmeticatesten, dat internationaal gevolgd werd

- Minder onderzoek met apen betekent meer onderzoek direct in de mens
- Minder onderzoek met apen leidt tot de inzet van lagere diersoorten
- Nederland wordt afhankelijk van het buitenland voor kennis en toegang tot bepaalde (genees)middelen; dat kan meer geld kosten dan die kennis in eigen land houden
- Specifieke kennis en expertise van het BPRC verdwijnt
- Nederland verliest zijn positie in toponderzoek (vooral in hersenonderzoek en virologie)
- Nederlandse kennis verdwijnt naar het buitenland
- Nederlandse industrie verhuist naar het buitenland
- Onderzoek gaat naar een buitenland met minder hoge standaarden voor dierenwelzijn
- Onderzoek gaat naar een buitenland met minder hoge standaarden voor veiligheid
- Internationale regels en normen moeten worden herzien, vooral voor de validering van alternatieven.

5.2.1 Stopzetten (direct of op termijn)

Een principiële afwijzing van onderzoek met apen betekent geheel stoppen met dit onderzoek in Nederland en geen gebruik maken van faciliteiten in andere landen. De onderliggende waarde bij deze strategie is dat het “aapmodel” ethisch onaanvaardbaar is en het lijden van de aap niet gerechtvaardigd wordt door voordeel voor de mens.

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland stop te zetten, heeft dit dus mogelijk gevolgen voor:

1. De huidige apenkolonie van het BPRC en de apen in de twee andere centra
2. Het huidige toepassingsgerichte en fundamenteel apenonderzoek
3. Onderzoekers in Nederlandse instellingen die gebruik maken van apen
4. De huidige fundamentele kennisbasis van onderzoek dat in Nederland plaatsvindt met apen
5. De huidige infectieziektenbestrijding bij acute dreiging
6. Bedrijven die in Nederland onderzoek doen met apen
7. Toegang van patiënten tot klinische studies, kennis en therapie
8. Nakomen van internationale afspraken en richtlijnen
9. De Nederlandse Wet op de dierproeven en breder het proefdierbeleid
10. De Rijksuitgaven.

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland op termijn stop te zetten (zoals in het jaar 2025, conform de ambities om Nederland koploper te maken in proefdiervrije innovatie), dan wel te reduceren, moet **in aanvulling op bovenstaande punten** over het volgende worden besloten:

1. Afbouwschema met meetbare (smart) doelstellingen en beslispunten
2. Transparante en controleerbare wijze van rapportage over aantallen en doelen per instelling
3. Financieel stimulerings- en/of compensatieschema.

5.2.2 Voorwaarden stellen aan het type toe te laten onderzoek

Een tweede manier om het onderzoek met apen te reduceren is door niet meer alle typen onderzoek toe te staan, en striktere voorwaarden te stellen aan het onderzoek dat nog wel plaatsvindt in Nederland in termen van beter onderzoek, betere regels en betere antwoorden op maatschappelijke vragen. Hierin zijn twee beslisroutes te onderkennen: de eerste is specifiek van toepassing op al het onderzoek met apen bij acute bedreiging voor de volksgezondheid, en de tweede categorie gaat over onderzoek dat hier niet onder valt maar wel maatschappelijk relevant wordt geacht.

Optie 1: Alleen apen voor infectieziektenbestrijding met acute gezondheidsdreiging

In deze optie mogen alleen nog apen worden gebruikt voor infectieziektenbestrijding met acute dreiging voor de volksgezondheid. Dit valt momenteel onder de categorie toegepast translationeel onderzoek. De Wet op de dierproeven spreekt in dit opzicht van 'vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende ziekten bij de mens' (Wod artikel 10-e). In het verlengde hiervan moet worden besloten wat in Nederland wordt verstaan onder acute dreiging en welke typen infectieziekten zo ernstig of uitzonderlijk zijn dat Nederland zelfvoorzienend moet (willen) zijn in toegang tot mogelijk levensreddende therapieën of vaccins. Daarbij moet worden besloten wat kan worden aangekocht of aangepakt in internationaal verband. Het infectieziektenonderzoek dat de afgelopen jaren plaatsvond met apen in Nederland betrof onder meer Hiv/Aids, malaria, tuberculose, influenza, dengue virus (knokkelkoorts), West Nile virus en SARS.

Deze optie impliceert dat andere typen onderzoek niet meer worden gefinancierd en/of uitgevoerd in Nederland (zoals wettelijk verplicht en wetenschappelijk fundamenteel onderzoek). In de huidige praktijk betekent dit een reductie van een derde tot de helft van al het onderzoek met apen in Nederland.

Deze optie houdt tevens afbouw in van de huidige fokkolonie van het BPRC, omdat deze in dat geval disproportioneel wordt. Daarbij moet ook worden gelet op de beschikbaarheid van het type apen dat nog nodig wordt geacht voor het testen van vaccins of geneesmiddelen bij acute dreigingen voor de volksgezondheid (resusapen, Java-apen of marmosets).

Bij deze optie worden (aanvullende) eisen gesteld aan de kwaliteit van het onderzoek, zoals transparantie, beoordeling en toetsing vooraf en achteraf, datadelen, synthesis of evidence zoals een systematische review, maatschappelijke evaluatie en ijking. Ook is publieke rapportage en inzage vereist in aantallen proeven en apen die specifiek voor dit type onderzoek worden gebruikt.

Optie 2: BPRC alleen voor maatschappelijk verantwoord onderzoek

De Tweede kamer kan uitzonderingen mogelijk maken op onderzoek dat niet is gericht op acute dreiging van infectieziekten, maar dat wel maatschappelijk relevant wordt geacht. Afhankelijk van de termijn van uifasieren en de politieke keuze voor het toestaan dan wel afbouwen van bepaalde typen onderzoek, kan het BPRC zich ontwikkelen tot centrum voor verantwoord onderzoek met apen. Verantwoord betekent maatschappelijk aanvaardbaar, wetenschappelijk valide en met optimale kennisdeling. Bijpassende voorwaarden kunnen zijn: een systematic review vooraf en het delen van volledige datasets achteraf en volgens meetbare en controleerbare methoden, en met gebruik van ARRIVE richtlijnen voor kennisdeling via publicatie en AAALAC certificering voor dierenwelzijn.

Door gerichte expertisebundeling en vanwege bestaande hoge standaarden voor dierenwelzijn bij het BPRC, impliceert deze keuze sluiting van kleinere voorzieningen in Amsterdam en Rotterdam. Ook worden geen apen meer uit het buitenland geïmporteerd voor experimenten. Omdat in deze optie niet alleen wetenschappelijke kwaliteit wordt gevraagd maar ook maatschappelijke relevantie, is het opzetten van een transparant mechanisme noodzakelijk voor het toestaan en financieren van deze noodzakelijk geachte proeven. Een route naar proefdiervrije innovaties in de Nationale Wetenschapsagenda, volgens het NCad advies, zou hierin passen.

Als het politieke besluit wordt genomen om het apenonderzoek in Nederland toe te staan voor bepaalde soorten onderzoek, moeten de volgende voorwaarden worden uitgewerkt:

1. Hoe te bepalen welk onderzoek uitgevoerd wordt en hoeveel apen maximaal gebruikt mogen worden
2. Welke aanvullende voorwaarden te stellen aan toelating, monitoring, evaluatie, inspectie en handhaving en inzicht daarin voor bijvoorbeeld de Tweede Kamer
3. Op welke locatie(s) dit onderzoek mogelijk te maken
4. Welke voorwaarden te stellen aan het onderzoek in termen van data- en kennisdeling
5. Welke vormen van financiering passend zijn op korte en langere termijn.

5.3 Ten slotte

De aap is het meest omstreden van alle proefdieren vanwege de nauwe verwantschap met de mens en de noodzaak om leed juist bij deze dieren te bestrijden. De Nederlandse wet maakt dan ook een extra uitzondering voor onderzoek met apen: proeven mogen alleen plaatsvinden als er geen alternatieven zijn en geen dieren van een andere soort kunnen worden ingezet. Een belangrijk aandachtspunt dat in deze verkenning naar voren kwam is dat een te exclusieve nadruk op alternatieven niet leidt tot voldoende vermindering van proeven met apen. Hiervoor zijn andere, en meer principiële keuzes nodig.

De Tweede Kamer oordeelde dat voor politiek en maatschappij de tijd rijp is voor een standpunt én een plan van aanpak waarin apenonderzoek wordt afgebouwd tot nul. Deze verkenning laat zien dat ook stakeholders in het veld deze ambitie onderschrijven; het huidige onderzoek met apen is niet ideaal. Proeven met apen zijn niet alleen ethisch omstreden, maar ook wetenschappelijk en juridisch. Ook voor het beantwoorden van hedendaagse gezondheidsvragen is een andere aanpak nodig. Niet het denken in termen van alternatieven voor het aapmodel, maar betere wetenschap, betere regels en beter begrip van maatschappelijk relevante (gezondheids- en kennis)vragen zijn nodig. Stakeholders spreken in dit verband van “proefdiervrije innovatie”.

De Tweede Kamer kan met deze kennis in het achterhoofd verschillende strategieën formuleren. Recent adviseerde ook het Nationaal Comité NCad aan het Ministerie van EZ over transitie van dierproeven in het algemeen naar proefdiervrije innovatie in 2025. De Tweede Kamer kan ervoor kiezen het afbouwen van onderzoek met apen als eerste stap te zien in het realiseren van deze ambitie naar geheel proefdiervrije innovatie.

Ook op Europees niveau wordt momenteel opnieuw gekeken naar het biomedisch onderzoek met primaten. Een advies van de wetenschappelijke commissie SCHER wordt voor de zomer van 2017 verwacht. Nederland kan voorloper worden, net als in het verleden met het afschaffen van onderzoek op mensapen en proefdiergebruik in de cosmetica, dat internationaal navolging vond in zowel de praktijk als de wet.

Bijlage 1: Geraadpleegde bronnen

Bailey, J. (2008a). Developmental toxicity testing: protecting future generations? *Alternatives to Laboratory Animals* 36, 718-721.

Bailey, J. (2008b), *An assessment of the role of chimpanzees in AIDS vaccine research*. ATLA, 36(4), 381-428.

Bailey, J. et al. (2007). *Chimpanzee research: An examination of its contribution to biomedical knowledge and efficacy in combating human diseases*. Online:
http://animalstudiesrepository.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1128&context=acwp_arte

Benedictus, R. & Miedema, F. (2016), *Fewer numbers, better science*, Nature, vol 538, p 453-455.

BPRC (2016), *Proefdierkundig jaarverslag 2015*. Online:
<http://www.bprc.nl/nl%3E/article/proefdierkundig-jaarverslag-2015>

BPRC (2015), *Proefdierkundig jaarverslag 2014*. Online:
<http://www.bprc.nl/nl%3E/article/proefdierkundig-jaarverslag-2014>

BPRC (2006), *The use of non-human primates in research*. A working group report chaired by Sir David Weatherall. Academy of Medical Sciences, Medical Research Council, the Royal Society, Wellcome Trust. Online: <https://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/the-use-of-non-human-primates-in-research/>

Behr, R. et al. (2015), *Non-human primates as models in research – The view of scientists*, BioFokus Spezial, vol 25, augustus 2015.

Burm, S. et al. (2014), *Workshop report. Alternative methods for the use of non-human primates in biomedical research*, Altex 31, 4/14, online gepubliceerd 24 juli 2014.

Capogrosso, M. et al. (2016), *A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates*, Nature, 539, 284–288, doi:10.1038/nature20118

Clemence, M. & Leaman, J. (2016) *Public attitudes to animal research in 2016*. Ipsos Mori, Social Research Institute. Online: <https://www.ipsos-mori.com/Assets/Docs/Publications/sri-public-attitudes-to-animal-research-2016.pdf>

Cock Buning, J.T. de (2004), *De apencasus - falende communicatie losgetrokken met interactieve methoden*, In: C.J. Hamelink, I.C. van Veen & J.T.J.M. Willems (red), *Interactieve wetenschapscommunicatie* (pp 147-156). Bussum, Coutinho.

Cock Buning, J.T. de & Brom, F.W.A. (2009), *Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009. Deel A en B*, Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam.

Cyranoski, D. (2016), *Monkey Kingdom. China is positioning itself as a world leader in primate research*, *Nature*, vol 532; 21 april 2016: p. 300-302.

EC (2013) *Zevende verslag inzake de statistische gegevens over het aantal dieren dat in de lidstaten van de Europese Unie voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden is gebruikt*. Verslag van de Commissie aan de Raad en het Europees Parlement. Brussel, 5 december 2013, COM (2013) 859 final

EC (2010) *Special Eurobarometer 340: science and technology report*. Europese Commissie, 3.5 science and animal testing. Online: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_340_en.pdf

EU (2010) *Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt*. Online: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:nl:PDF>

Foundation for Biomedical Research FBr (2016), *The lifesaving benefits of primate research*, FBr. Online: <http://www.monkeyresearch.org/>

Foundation for Biomedical Research FBr (2016), *The critical role of nonhuman primates in medical research*. White paper FBr. Online: www.monkeyresearch.org/

Gebhardt, U. (2016), *Experiments in East Asia*, *Mice Times*, # 14, November 2016.

Gezondheidsraad (2016), *Onderzoek waarvan je beter wordt. Een heroriëntatie op umc-onderzoek*. Den Haag, Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/14. ISBN 978-94-6281-085-3.

Gezondheidsraad (1998), *Advies Biomedical Primate Research Centre*, Online: <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/innovatie-en-kennisinfrastructuur/advies-biomedical-primate-research>

Hendriksen, C. & Komduur, R. (2009), *Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven*. Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA).

Jackson, A. (2016) Spinal-cord injury: Neural interfaces take another step forward. *Nature* 539, 177–178 (10 November 2016) doi:10.1038/539177a

Johan U. et al (2016), *Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing*, *Nature Materials* (2016) doi:10.1038/nmat4782.

KNAW (2014), *Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut en noodzaak?*, Amsterdam, KNAW.

KNAW (2015) *Proefdierkundig verslag 2013 en 2014*. Amsterdam, KNAW
<https://www.knaw.nl/shared/resources/thematisch/bestanden/proefdierkundig-verslag-2013-2014>

KNAW (2011), *Primateen voor biomedisch onderzoek*. Beantwoording adviesaanvraag d.d. 8 december 2000 Minister OCenW. Amsterdam, KNAW.

Kooijman, M. (2013), *Why animal studies are still being used in drug development. An innovation system perspective*, Proefschrift Universiteit Utrecht.

Kool, L., J. Timmer & R. van Est (2017), *Opwaarderen - Borgen van publieke waarden in de digitale samenleving*. Den Haag, Rathenau Instituut.

Matthews, R.A. (2008). Medical progress depends on animal models - doesn't it? *J R Soc Med* 101, 95-98.

Meer, P.J.K. van (2013), *The scientific value of non-clinical animal studies in drug development*, Proefschrift Universiteit Utrecht.

Ministerie van Economische Zaken (2015), *In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties* Advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, Den Haag, Online: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2015/11/02/in-transitie-nederland-internationaal-toonaangevend-in-proefdiervrije-innovaties>

Mudde, T. (2016), 'Onderzoek met zwangere aap toont desastreus effect zika op hersenontwikkeling foetus'. In: *de Volkskrant*, 12 september 2016.

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, NCad (2016), *Transitie naar proefdiervrij onderzoek. Over mogelijkheden voor het uifaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie*, Den Haag, NCad.

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, NCad (2016), *Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek. Zienswijze van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad)*, Den Haag, NCad.

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, NCad (2016), *Advies herplaatsing van voormalige proefdieren*. Den Haag, NCad. Online: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-herplaatsing>

NKCA (2014 - 2015) *Denktank aanvullende financiering alternatieven voor dierproeven*, Online: http://www.nkca.nl/object_binary/o5706_Denktank-Aanvullende-financiering-alternatieven-voor-dierproeven.pdf

Nooijen, A. et al. (2014), *Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven. Een verkenning naar de mogelijkheden van de reductie van proefdiergebruik. Kernrapport*. Amsterdam, Technopolis group.

NVWA (2016), *Zo doende 2015. Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit*. Online:
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2016/12/15/jaaroverzicht-dierproeven-en-proefdieren>

NVWA (2016), *Zo doende 2014. Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit*. Online:
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/jaarverslagen/2016/03/01/zo-doende-2014>

Pijnappel, M. (2016), *Lost in technification. Uncovering the latent clash of societal values in Dutch public policy discourse on animal-testing alternatives*, Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen.

Radboud Universiteit (2016) *Laatste twee resusapen naar Stichting AAP*. Nieuwbericht 21 december 2016, online: <http://www.ru.nl/nieuws-agenda/nieuws/vm/2016/december/laatste-twee-resusapen-stichting-aap/>

Rathenau Instituut (2011), *Dierproeven: uitdaging voor de toekomst?* Een debat over trends en issues. Den Haag, Rathenau Instituut.

Schiffelers, M. (2016), *Animal testing, 3R models and regulatory acceptance. Technology Transition in a Risk-averse Context*, Proefschrift Universiteit Utrecht.

Shiba, Y. et al. (2016), *Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts*, Nature 538, p.388–391.

Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) (2016), *Minutes of 6th Working Group meeting on non-human primates testing of 18 November 2016*. Online:
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/non-human-primates/l-2/3-alternatives.htm

Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHEER) (2009), *The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices* (2009) Online: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer/docs/scheer_q_001.pdf

Stop Vivisection Citizen Initiative EU (2016), [www.stopvivisection.eu/Stop Vivisection](http://www.stopvivisection.eu/Stop_Vivisection).

Vonk, R.A.A. et al. (2015), *Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?* RIVM Letter report 2015-0084. Bilthoven, RIVM.

Voormolen, S. (2015) *Een labmuis leert ons bijna niks over onszelf*. NRC 15 november 2015

VSOP (2016), Brief aan de staatssecretaris Van Dam, Economische Zaken, betreft: Zorgen ten aanzien van beleidsvoornemens ter zake dierproeven, namens verschillende organisaties, 15 september 2016.

ZonMw (2016), *Beter zonder proefdieren. Wetenschappelijke en economische voordelen van proefdiervrije methoden*, Den Haag, ZonMw.

ZonMw (2015), *Nut en noodzaak van non-humane primaten in biomedisch onderzoek. Naar meer transparantie en hogere kwaliteit onderzoek*. ZonMw symposium, juni 2015.

ZonMw (2010), *Businesscases alternatieven dierproeven: Meer kennis met minder proefdieren*, Online: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2010/11/11/businesscase-alternatieven-voor-dierproeven-meer-kennis-met-minder-proefdieren>

ZonMw (2010), *Trendanalyse dierproeven*. Programma dierproeven begrensd. Den Haag, ZonMw.

Kamerstukken

Tweede Kamer (2016), Brief van de Staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap aan de voorzitter van de Tweede Kamer, vergaderjaar 2016–2017, 32 336, nr. 63

Tweede Kamer (2016), Verslag van een algemeen overleg Dierproeven, vergaderjaar 2015–2016, 32 336, nr. 58.

Tweede Kamer (2016), Motie van de leden Van Dekken en Rudmer Heerema, vergaderjaar 2015–2016, 32 336, nr. 56 en de gewijzigde motie nr. 57 ter vervanging van nr. 56.
<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-32336-56.html>

Tweede Kamer (2016), Brief van de Staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap aan de voorzitter van de Tweede Kamer, vergaderjaar 2015-2016, 32 336, nr. 44.

Tweede Kamer (2014), Plan van aanpak dierproeven en alternatieven. Brief staatssecretaris van Economische Zaken vergaderjaar 2013-2014, 32336 nr. 27.

Tweede Kamer (2013), Motie van het lid Graus, vergaderjaar 2013–2014, 32 336, nr. 18.

Geraadpleegde websites

AAALAC international: www.aaalac.org

AAP: www.aap.nl

Alle apen vrij: www.alleapenvrij.nl

ARRIVE guidelines: <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>

BPRC, Biomedical Primate Research Centre: www.bprc.nl

CCD, Centrale Commissie Dierproeven: www.centralecommissiedierproeven.nl

EDEV, Een dier een vriend: www.edev.nl

EPAA , European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing:
https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa_nl

NCad, Nationaal Comité advies dierproevenbeleid: www.ncadierproevenbeleid.nl

Nederlands Herseninstituut http://www2.nin.knaw.nl/onderzoek_met_resusapen/

NKCA, Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven: <http://www.nkca.nl/>

Proefdiervrij: www.proefdiervrij.nl

Rijksoverheid, Wet op de dierproeven (Wod), <http://wetten.overheid.nl/BWBR0003081/2014-12-18>

Rijksoverheid, Toezicht en handhaving op dierproeven:
www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/dierproeven/inhoud/toezicht-op-dierproeven

Rijksoverheid, Verdere toelichting op de wet:
www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/dierproeven/inhoud/regels-dierproeven

SID, Stichting Informatie Dierproeven: www.stichtinginformatiedierproeven.nl

Stop vivisection Citizen Initiative EU: www.stopvivisection.eu

ZonMw programma meer kennis met minder dieren. <http://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/fundamenteel-onderzoek/programmas/programma-detail/meer-kennis-met-minder-dieren/>

Congresbezoek

NCad (2016), *Phasing out animal experiments, the next steps: applying openness, scientific justification and transparent reporting*. Symposium georganiseerd door NCad, Europees Parlement, Brussel, 8 december 2016.

Europese Commissie (2016), *Scientific Conference: Non-Animal Approaches - The Way Forward*. Congres georganiseerd door de Europese Commissie, Brussel, 6-7 december 2016.

Bijlage 2: Geraadpleegde experts en stakeholders

Deelnemers stakeholder dialoog 29 november 2016:

1. Peter Bertens, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
2. Ronald Bontrop, BPRC
3. Geoffrey Deckers, EDEV
4. Tjard de Cock Buning, VU Amsterdam
5. Martje Fentener van Vlissingen, Erasmus MC en Federa
6. Peter van Meer, Universiteit Utrecht
7. Johan Polder, RIVM en Universiteit Tilburg
8. Merel Ritskes-Hoitinga, Radboud Universiteit Nijmegen
9. Pieter Roelfsema, Nederlands Herseninstituut
10. Cees Smit, Patiënten vertegenwoordiger en woordvoerder VSOP
11. Marja Zuidgeest, Proefdiervrij
12. Peter van der Geer, debat.NL (gespreksleider)
13. Michiel van den Hauten, Ministerie van OCW (opdrachtgever)
14. Melanie Peters, Rathenau Instituut (opdrachtnemer)
15. Ingrid Geesink, Rathenau Instituut
16. Lisa van Bodegom, Rathenau Instituut

Overzicht expert interviews en voorgesprekken:

1. Peter Bertens, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
2. Bas Blaauboer, CCD
3. Ronald Bontrop en Annet Louwerse, BPRC
4. Henriette Bout, NCad
5. Geoffrey Deckers en Rosella D'Angeli, EDEV
6. Tjard de Cock Buning, VU Amsterdam
7. Martje Fentener van Vlissingen, Erasmus MC en Federa
8. Peter van Meer, Universiteit Utrecht
9. Johan Polder, RIVM en Universiteit Tilburg
10. Merel Ritskes-Hoitinga, Radboud Universiteit Nijmegen
11. Pieter Roelfsema, Nederlands Herseninstituut
12. Cees Smit, Patiënten vertegenwoordiger en woordvoerder VSOP
13. Katy Taylor en Jarrod Bailey, Cruelty Free International
14. Marja Zuidgeest en Debby Weijers, Proefdiervrij

Ten slotte hebben diverse reviewers het concept eindrapport kritisch meegelezen volgens de gebruikelijke interne kwaliteitsborging van het Rathenau Instituut, onder leiding van Wiebe Bijker, hoogleraar aan de Universiteit Maastricht en bestuurslid van het Rathenau Instituut.

Wie was Rathenau?

Het Rathenau Instituut is genoemd naar professor dr. G.W. Rathenau (1911-1989). Rathenau was achtereenvolgens hoogleraar experimentele natuurkunde in Amsterdam, directeur van het natuurkundig laboratorium van Philips in Eindhoven en lid van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Hij kreeg landelijke bekendheid als voorzitter van de commissie die in 1978 de maatschappelijke gevolgen van de opkomst van micro-elektronica moest onderzoeken. Een van de aanbevelingen in het rapport was de wens te komen tot een systematische bestudering van de maatschappelijke betekenis van technologie. De activiteiten van Rathenau hebben ertoe bijgedragen dat in 1986 de Nederlandse Organisatie voor Technologisch Aspectenonderzoek (NOTA) werd opgericht. NOTA is op 2 juni 1994 omgedoopt in Rathenau Instituut.

Bestuur van het Rathenau Instituut

mw. G.A. Verbeet (voorzitter)
prof. dr. E.H.L. Aarts
prof. dr. ir. W.E. Bijker
prof. dr. R. Cools
dr. J.H.M. Dröge
dhr. E.J.F.B. van Huis
prof. dr. R.M. Letschert
prof. dr. ir. P.P.C.C. Verbeek
prof. dr. M.C. van der Wende
dr. ir. M.M.C.G. Peters (secretaris)