

Advies
Biomedical Primate Research Centre

Advies nr. 18

Aan de minister van Onderwijs, Cultuur en
Wetenschappen
De heer drs. L.M.L.H.A. Hermans
Postbus 25000
2700 LZ ZOETERMEER

Onderwerp: Advies BPRC
Ons kenmerk: AS/lb/99279
Datum: 16 februari 1999
Bijlage(n): 1

In juli 1998 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een brief van uw voorganger, de heer dr. ir. J.M.M Ritzén, waarin hij de Raad verzocht advies te geven over het maatschappelijk belang van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) te Rijswijk. Het advies zou zich moeten toespitsen op het belang van het BPRC voor het biomedisch onderzoek en in het bijzonder het belang voor de volksgezondheid. Daarbij zouden kwesties aan de orde moeten komen als nut en noodzaak van de binnen het BPRC aanwezige apensoorten, de positie van het BPRC in het biomedisch onderzoek in Nederland, en de onmisbaarheid van primatenonderzoek in relatie tot mogelijke toekomstige alternatieven. Bij deze mogen wij u het gevraagde advies aanbieden.

Enkele opmerkingen dienen hier te worden gemaakt:

1. Het maatschappelijk belang van het BPRC is controversieel, waarbij de meningen over continuering van het centrum sterk uiteenlopen.
2. De RGO had relatief weinig tijd voor de voorbereiding van het advies. Het was daardoor bijvoorbeeld niet mogelijk een grondige inventarisatie van de nationale behoefte aan primatenonderzoek te verrichten.
3. Het advies is onderdeel van een uitgebreidere rapportage, waarin door andere organisaties over onder meer de kwaliteit van het in het BPRC verrichte onderzoek en de financiële situatie van het centrum wordt gerapporteerd. Over deze aspecten was tijdens de voorbereiding van dit advies geen informatie beschikbaar.
4. De waarde die kan worden toegekend aan het onderzoek binnen het BPRC is sterk afhankelijk van de vraag of de nadruk wordt gelegd op een nationaal, een Europees dan wel een mondiaal belang.
5. Enkele van de huidige onderzoeksmodellen betreffende chronische aandoeningen zijn weliswaar veelbelovend, maar bevinden zich deels nog in een ontwikkelingsfase.

Onderwerp: Advies BPRC
Datum: 26 februari 2001
Blz. 2

Alles tegen elkaar afwegend concludeert de Raad dat er argumenten zijn om zowel de onderzoeks- als de facilitaire functie van het BPRC te laten voortbestaan. Echter, indien hiertoe zou worden besloten, dient aan een aantal strikte voorwaarden te worden voldaan.

Met vriendelijke groet,



prof. dr. A. Struyvenberg,
voorzitter

drs. H.W. Benneker,
algemeen secretaris

i.a.a. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
De minister van Economische Zaken

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	5
1 Inleiding	7
2 Werkwijze	9
3 Huidige situatie BPRC	11
4 Belang BPRC voor biomedisch onderzoek en volksgezondheid	13
4.1 Medline searches	13
4.2 Interviews met deskundigen	13
4.3 Mini-enquête	18
5 Algemene beschouwing	19
5.1 Beantwoording vragen OCenW	19
5.2 Beschouwing BPRC: onderzoeksinstituut en facilitaire functie	22
6 Conclusies en opmerkingen	25
6.1 Conclusies	25
6.2 Opmerkingen	26

Bijlagen

Bijlage 1	De adviesaanvraag
Bijlage 2	Samenstelling RGO-werkgroep BPRC-advies
Bijlage 3	Lijst van geraadpleegde literatuur
Bijlage 4	Lijst van geraadpleegde deskundigen
Bijlage 5	BPRC mini-enquête
Bijlage 6	Medline databestand: opzet, analyse en resultaten
Bijlage 7	BPRC: globale beschrijving onderzoeksprogramma en gebruikte apensoorten
Bijlage 8	Informatie geraadpleegde deskundigen

Samenvatting

Op 23 juli 1998 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een adviesaanvraag van de minister van OCenW inzake het maatschappelijk belang van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC). In deze aanvraag werd verzocht aan te geven wat het belang van dit primaten centrum is voor het biomedisch onderzoek in Nederland, en voor de volksgezondheid in het bijzonder. Meer specifiek werd verzocht in te gaan op de wenselijkheid een chimpanseekolonie in Europa te handhaven, aan te geven in hoeverre handhaving van de verschillende apensoorten binnen het BPRC vanuit biomedisch en/of volksgezondheid-gerelateerd onderzoek noodzakelijk is, in te gaan op de uniciteit van het biomedisch primatenonderzoek van het BPRC in Europa, en aan te geven in hoeverre actuele ontwikkelingen de toekomstige vraag naar biomedisch primatenonderzoek beïnvloeden. Naast genoemde adviesaanvraag aan de RGO heeft de minister drie andere organisaties om advies gevraagd, namelijk aangaande de financiële situatie, de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek, en de dierenwelzijnsaspecten. De vier adviezen tezamen zullen de basis vormen voor een beslissing over voortzetting van de overheidsfinanciering van het BPRC na 1999.

Ter beantwoording van de vragen zijn door de RGO diverse rapporten en verslagen bestudeerd, literatuuranalyses uitgevoerd, interviews met deskundigen afgenomen, en twee 'site-visits' afgelegd, één aan het BPRC, en één aan het Deutsches Primaten Zentrum (Göttingen, Duitsland).

In de analyse van opzet en positionering van het BPRC bleek al snel dat het nodig was onderscheid te maken tussen de eigen onderzoeksfunctie en de facilitaire functie. Wat betreft de onderzoeksfunctie heeft de RGO vastgesteld dat de beschikbaarheid van niet-humane primaten binnen het BPRC van betekenis is voor de beantwoording van vragen op het gebied van de volksgezondheid (infectieziekten, o.a. malaria en hepatitis; enkele chronische aandoeningen; en in enige mate xenotransplantatie). De besmetting met de infectieziekten malaria en hepatitis verloopt in de chimpansee als enige primatensoort vrijwel op dezelfde wijze als in de mens. Dit rechtvaardigt het behoud van tenminste een deel van de chimpanseekolonie voor volksgezondheid-gerelateerd onderzoek. Ten behoeve van het onderzoek naar chronische aandoeningen zijn binnen het BPRC onderzoeksmodellen met andere primaten dan chimpansees ontwikkeld voor multipole sclerose, reumatoïde artritis en chronische colitis, die van belang kunnen zijn bij het onderzoek naar nieuwe interventie- en behandelingsstrategieën. Hoewel gebleken is dat de keuze voor een bepaalde primatensoort in tal van onderzoeksmodellen op traditie berust, blijken genoemde modellen binnen het BPRC juist soortspecifiek te zijn. Daarbij blijkt tevens dat voor deze modellen de op MHC-type gerichte fok van belang is omdat er een nauwe relatie bestaat tussen MHC-type en gevoeligheid dan wel resistentie voor bepaalde infectie- of chronische ziekten. Ontwikkelingen in het buitenland wijzen er op dat het belang van goed getypeerde (zelf gefokte) primaten in biomedisch onderzoek toeneemt. Wat betreft de facilitaire functie van het BPRC heeft de RGO vastgesteld dat deze op Europees niveau goed is vervuld, maar dat het BPRC in deze functie voor instituten in ons land in meer dan één opzicht tekort is geschoten (in o.a. servicebereidheid, meedenkend vermogen, prijsstelling, vermijden van belangen tegenstellingen). Dit heeft er mede toe geleid dat een aantal potentiële Nederlandse gegadigden oplossingen buiten het BPRC heeft gezocht. Dit laatste impliceert wel dat in ons land behoefte bestaat aan primatenonderzoek.

Hoewel de RGO niet over objectieve criteria beschikt om het aandeel van het BPRC in biomedisch en volksgezondheid-gerelateerd onderzoek te wegen, stelt de Raad vast dat het BPRC door de combinatie van goed getypeerde (gecontroleerde fok) apen, specifieke immunobiologische kennis en MHC-typing een zinvolle bijdrage aan het biomedisch en volksgezondheid-gerelateerd onderzoek levert. Mede op basis van actuele ontwikkelingen in het biomedisch onderzoek concludeert de Raad dat er argumenten zijn de onderzoeks- en de facilitaire functie van het BPRC te laten voortbestaan, maar dan als twee functionele entiteiten te onderscheiden. Wel zou aan een aantal strikte voorwaarden dienen te worden voldaan.

Summary

In July 1998, the Advisory Council for Health Research (Raad voor Gezondheidsonderzoek, RGO) received a request from the Minister of Education, Culture and Science to report on the social significance of the Biomedical Primate Research Centre (BPRC). The Council was asked to evaluate the relevance of this centre for biomedical research in the Netherlands and for public health, in particular. More specifically the RGO was asked to consider the need for a chimpanzee colony in Europe, to investigate whether the maintenance of various primate species at the BPRC is necessary for biomedical and/or public health-related research, to evaluate the uniqueness of biomedical primate research at the BPRC within Europe, and to indicate the extent to which present developments in the field of biomedical research may affect future demands for biomedical primate research. In addition to the RGO, the minister also approached three other organisations for advice on the financial situation, the quality of research at BPRC, and animal welfare. On the basis of these four reports it will be decided whether government support for the BPRC will be continued after 1999.

To answer the specific questions, the RGO studied various reports, analysed scientific literature, interviewed several experts and visited two centres, the BPRC and the "Deutsches Primaten Zentrum" (Göttingen, Germany). Soon after the start of analysis of the organisation and functioning of the BPRC it appeared to be necessary to differentiate between the research and the service functions of this institute.

With respect to the research function, the RGO found that the availability of non-human primates at the BPRC is important for research on several aspects in the field of public health (infectious diseases such as malaria and hepatitis, some chronic diseases, and, to a lesser extent, xenotransplantation). Only in chimpanzees is infection with malaria and hepatitis similar to that in humans, which justifies the maintenance of at least part of the chimpanzee colony for public health-related research. With respect to chronic diseases, the BPRC has developed animal models using primates other than chimpanzees for multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and chronic colitis, which may contribute to research on new intervention and therapeutic strategies. Although it has been shown that the choice of a particular primate species for animal models is often based on tradition, the animal models of the BPRC appear to be species-specific. In addition, it was found that the breeding of monkeys of a specific MHC type is of importance for these models, because there is a close relationship between MHC type and sensitivity or resistance to certain infectious or chronic diseases. In this respect it should be noted that international developments indicate that the significance of well-typed (self-bred) primates for biomedical research is increasing.

With respect to its service function, the RGO found good performance of the BPRC at the European level but several short-comings at the national level (lack of service and co-operation, high prices, conflicts of interest). This has forced several Dutch applicants to seek solutions elsewhere. This does, however, indicate that there is a need for primate research in the Netherlands.

Although the RGO does not have objective criteria on hand to quantify the contribution of BPRC to biomedical and public health-related research, the Council has established that as a result of a combination of well-typed (controlled bred) primates, specific immunobiological expertise and MHC typing, BPRC contributes to biomedical and public health-related research. The RGO concludes that, in view of recent developments in biomedical research, there are arguments that justify continuation of the research and service functions of the

BPRC, but that these two functions should be defined as separate entities. Furthermore a number of strict prerequisites must be satisfied.

1 Inleiding

Het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) te Rijswijk is een instituut waar diverse apensoorten, waaronder chimpansees, zijn gehuisvest en worden gefokt en waar biomedisch onderzoek aan apen wordt verricht. De personele bezetting bestaat uit ca. 90 personen, van wie 16 wetenschappelijke medewerkers. Dit voormalige TNO-instituut is begin 1995 geprivatiseerd. Bij het besluit tot verzelfstandiging is vastgelegd dat eigen onderzoek deels gefinancierd zou worden door de Europese Unie (EU), deels via de overheid door het ministerie van OCenW en deels via contract (facilitair) onderzoek, en dat het functioneren van het BPRC in 1998 geëvalueerd zou worden. Op 23 juli 1998 verzocht de minister van OCenW de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een advies uit te brengen over het maatschappelijk belang van het BPRC, en wel het belang voor het biomedisch onderzoek in Nederland, en dat voor de volksgezondheid in het bijzonder (adviesaanvraag, zie bijlage 1). Hierbij werd gevraagd in te gaan op enkele specifieke vragen over de relevantie van het onderzoek en de daarbij al of niet onmisbaarheid van bepaalde soorten primaten. De RGO heeft deze opdracht aanvaard. Naast het advies van de RGO, zullen drie rapporten, nl. een analyse van de financiële situatie, een evaluatie van de wetenschappelijke kwaliteit, alsmede een evaluatie van de dierenwelzijnsproblematiek, de basis vormen voor een eindadvies door een onafhankelijke evaluator. Aan de hand van dit eindadvies zal de minister besluiten over voortzetting van de overheidsfinanciering na 1999.

Bij de voorbereiding van het advies is de RGO er van uitgegaan dat beantwoording van de gestelde vragen niet losstaat van de conclusies van de andere zojuist genoemde rapporten. Evident is dat de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek bij het BPRC en de betekenis hiervan voor het biomedisch onderzoek c.q. de volksgezondheid sterk gekoppeld zijn. Voorts is het aannemelijk dat de financiële positie van directe invloed is geweest op zowel het rendement als de kwaliteit van het onderzoek. In dit verband moet worden opgemerkt dat de RGO vooraf geen inzage heeft gehad in de drie bovengenoemde rapporten.

In dit advies komen achtereenvolgens aan de orde een beschrijving van de werkwijze, een schets van de huidige situatie van het BPRC, een presentatie van de verzamelde gegevens en een beschouwing van deze gegevens in relatie tot de vragen van de minister. Tenslotte wordt een aantal conclusies getrokken en voorwaarden gesteld in geval van continuering van het BPRC.

2 Werkwijze

Een evenwichtige afweging van het belang van het BPRC voor het biomedisch onderzoek en in het bijzonder het belang voor de volksgezondheid dient te zijn gebaseerd op gegevens betreffende het wetenschappelijke onderzoeksprogramma en de wijze waarop de facilitaire functie van het BPRC is ingevuld. Hoewel deze nauw met elkaar verweven zijn, verdient het de voorkeur deze afzonderlijk te beoordelen.

Ten aanzien van het onderzoeksprogramma komen aan de orde de maatschappelijke relevantie van de programma-onderdelen, de onmisbaarheid van de aanwezige apensoorten voor biomedisch onderzoek, alsmede de uniciteit en kwaliteit van de aanwezige apensoorten binnen het BPRC. De RGO gaat er daarbij van uit, onder meer op basis van de publicatielijsten in de jaarverslagen, dat de kwaliteit van het onderzoek voldoende tot goed is. Ten aanzien van de facilitaire functie worden zowel de attractiviteit als de professionaliteit van de organisatie bij dienstverlening, en verwerving en uitvoering van contractresearch beoordeeld. Ook wordt aandacht besteed aan de huidige en toekomstige behoefte aan onderzoek met primaten in relatie tot de beschikbaarheid van primaten elders in Nederland, Europa en de VS.

Een werkgroep van raadsleden onder voorzitterschap van prof. dr. A. Struyvenberg heeft het advies voorbereid (bijlage 2). De werkgroep is op 21 oktober 1998 voor het eerst bij elkaar geweest en heeft vier keer vergaderd. De volgende activiteiten zijn ondernomen:

1. Bestudering beschikbare rapporten en literatuur

Een overzicht van de geraadpleegde rapporten en publicaties is opgenomen in bijlage 3. Dit omvat rapporten van Van Rood respectievelijk Ruitenbergh over de situatie van het primatencentrum voorafgaand aan de verzelfstandiging, recente inhoudelijke publicaties over de verschillende onderzoekslijnen, jaarverslagen en een rapport van het BPRC zelf, publicaties over primatencentra in de VS en Duitsland, publicaties van dierenbeschermings-organisaties over nut, noodzaak en aantallen van primaten in onderzoek, en wetsteksten inzake de kaders waarbinnen onderzoek met primaten kan en mag plaatsvinden.

2. Interviews met deskundigen

Een overzicht van de geraadpleegde deskundigen is opgenomen in bijlage 4. Deze lijst is tot stand gekomen door de verschillende aspecten voortkomend uit de vragen van de minister, zowel op het terrein van ziektegebieden als van geneesmiddelenonderzoek, te inventariseren en op basis daarvan de bijbehorende deskundigen te benaderen. Om te voorkomen dat voornamelijk personen die betrokken zijn bij het BPRC werden geraadpleegd, is de lijst onafhankelijk van de door het BPRC verstrekte gegevens samengesteld. Circa 40% van de interviews is mondeling afgenomen, de rest telefonisch. De interviews zijn semi-gestructureerd gevoerd. Het merendeel van de geïnterviewden heeft tevens een mini-enquête ingevuld (zie bijlage 5).

3. Medline searches

Uit de geraadpleegde stukken bleek de gewenste informatie slechts gedeeltelijk en vaak alleen in ruwe vorm te destilleren. Daarom heeft de werkgroep met behulp van Medline een databestand samengesteld met alle publicaties aangaande primaten. Hiermee is de positie van het BPRC in nationale en internationale onderzoek-samenwerkingsverbanden geanalyseerd en zijn aantallen publicaties over ziektegebieden en daarbij gebruikte apensoorten in kaart gebracht (bijlage 6). Een groot deel van het onderzoek bij het BPRC

betreft echter contractonderzoek voor bedrijven of onderzoek in Europees verband. Informatie over dergelijk onderzoek kon met dit bestand niet verkregen worden.

4. Site-visits

De werkgroep heeft een site-visit gebracht aan het BPRC te Rijswijk om zich op de hoogte te stellen van de actuele situatie aldaar. De secretarissen hebben tevens een bezoek gebracht aan het Deutsches Primaten Zentrum (DPZ) te Göttingen, Duitsland, om inzicht te krijgen in opzet, organisatie en missie van dit primatencentrum, dat zeer recent extern gevisiteerd en geëvalueerd is.

3 Huidige situatie BPRC

Bij de verzelfstandiging van het TNO-primatencentrum in 1995 werd besloten dat de Stichting BPRC de taak zou krijgen te dienen als hoogwaardige faciliteit voor onderzoek aan en met apen ten dienste van wetenschap en maatschappij (inclusief bedrijfsleven). Op basis van het rapport Van Rood werd besloten het biomedisch onderzoek te continueren en de facilitaire functie en de fokcapaciteit te reorganiseren en uit te breiden. Daarbij werd gestreefd naar een ongeveer gelijke verdeling tussen fundamenteel, toegepast en contractonderzoek. De financiering zou evenredig aan deze verdeling bestaan uit 4,5 miljoen gulden basisfinanciering van OCenW, 4,5 miljoen gulden Europese financiering en 4,5 miljoen gulden contract-research, uitgaande van een exploitatie van 13,5 miljoen gulden op jaarbasis. Uit de aan de werkgroep beschikbaar gestelde stukken kan worden afgeleid dat in de daaropvolgende jaren aan de oorspronkelijke (financiële) uitgangspunten niet kon worden voldaan. De Europese financiering van projecten bedroeg niet 100% maar 50% en de oorspronkelijke toezegging voor een voorkeurspositie van het BPRC bij projectaanvragen, zoals destijds afgesproken, werd niet nagekomen. De basisfinanciering van OCenW, die bestemd was voor eigen, inno-vatief, onderzoek alsmede voor ondersteuning van de infrastructuur, moest derhalve worden aangewend ter contrafinanciering van de Europese projecten. Ook de totale kosten op jaarbasis waren hoger dan de geraamde 13,5 miljoen en schijnen momenteel 16 á 17 miljoen gulden te bedragen. Mede daarom is het BPRC genoodzaakt geweest meer (Europees) contractresearch te verrichten dan aanvankelijk voorzien.

De hoge kosten van primatenonderzoek bij het BPRC vormden en vormen een belemmering voor Nederlandse universitaire onderzoekers om van dit centrum gebruik te maken. Zowel universitaire budgetten als NWO-projectfinanciering zijn niet toereikend voor kostbaar onderzoek aan primaten. Nederlandse onderzoekers participeren vooral via EU-gesponsorde programma's, maar kunnen dat doorgaans niet voor meer dan 15% doen als het BPRC penvoerder van een EU-project is (EU-regels).

In de huidige situatie wordt van het onderzoeksprogramma van het BPRC respectievelijk 6% en 16% besteed aan Nederlands fundamenteel en strategisch/toegepast onderzoek, terwijl van de resterende 78% ongeveer de helft wordt besteed aan Europees toegepast onderzoek voor diverse (onderzoek) instellingen en de andere helft aan (protocollair) contract-onderzoek voor de industrie. Door deze verdeling waren en zijn er relatief beperkte mogelijkheden voor innovatief en fundamenteel onderzoek. Dit gaat ten koste van de huidige expertise. Het toegepast en contract-onderzoek betreft veelal preklinisch werk in een eindfase (het testen van vaccins, geneesmiddelen en therapeutische interventies).

Voor een globale beschrijving van het onderzoeksprogramma van het BPRC en de daarbij gebruikte apensoorten wordt verwezen naar bijlage 7.

Het BPRC is het enige publiek gefinancierde primatencentrum in Europa dat chimpansees huisvest. Ook de major histocompatibility complex (MHC)-typering van primaten in combinatie met gerichte fok op gewenste MHC-groepen is elders in Europa of in de VS niet aanwezig. De publiek gefinancierde primatencentra in Europa, waaronder het BPRC en het DPZ, hebben zich verenigd in de European Primate Resources Network (EUPREN). Deze samenwerking heeft onder meer tot doel de verschillende fokprogramma's in Europa op elkaar af te stemmen en daarmee de import van wild-gevangen of wild-gefokte apen van buiten Europa te beperken, conform Europese richtlijnen. Tevens onderhoudt het BPRC internationale contacten met de WHO inzake het malaria-onderzoek en met de Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) inzake stimulering van verantwoord gebruik van proefdieren.

4 Belang BPRC voor biomedisch onderzoek en volksgezondheid

4.1 Medline searches

De analyse van het Medline databestand is uitgevoerd om inzicht te krijgen in nationale en internationale samenwerkingsverbanden van het BPRC, ook in vergelijking met het Duitse DPZ, maar pretendeert niet de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek te beoordelen. De conclusies van deze analyses worden onderstaand gepresenteerd; de opzet en validering van het databestand en de uitgewerkte resultaten van de analyses staan vermeld in bijlage 6. In de periode 1995-1998 was meer dan de helft van de publicaties van het BPRC gebaseerd op onderzoek met andere proefdieren dan primaten, veelal knaagdieren (n.b.: de knaag-dierkolonie werd in deze periode opgeheven). Van alle publicaties komt de helft voor rekening van de afdeling Immunobiologie (de helft van deze publicaties heeft betrekking op onderzoek met primaten), circa 30% van de afdeling Virologie en de rest van de afdeling Parasitologie. De verdeling van de publicaties per afdeling komt globaal overeen met de personele omvang ervan (zie BPRC jaarverslagen 1996, 1997).

De publicaties op basis van primatenonderzoek (waarin het BPRC deelnemer is) zijn voor ca. 40% aan het BPRC zelf geaffilieerd (d.w.z. het BPRC staat vermeld als “corresponding author”); 15% wordt geaffilieerd aan een Nederlandse onderzoeksgroep en 45% aan een internationale (niet-Nederlandse) onderzoeksgroep. Deze verdeling verhoudt zich grofweg tot die van de verschillende financieringsbronnen van het onderzoek. Ter vergelijking: het DPZ, dat voor 80% publiek gefinancierd wordt, levert 70% eigen geaffilieerde publicaties op, 20% Duits- en ruim 10% internationaal geaffilieerde publicaties. Het aantal BPRC-geaffilieerde primatenpublicaties bedraagt ongeveer een 1/4 van het totaal aantal primatenpublicaties uit Nederland. Een vergelijkbare verdeling is overigens in Duitsland te zien in relatie tot het DPZ. Publicaties op basis van Nederlandse samenwerking betreffen vooral het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en de Stichting Samenwerkende Delftse Ziekenhuizen (SSDZ).

Het opgezette databestand is tevens gescreend op de betrokkenheid van de verschillende apensoorten die binnen het BPRC gehuisvest zijn voor diverse ziektegebieden. Het grootste deel van de publicaties in het bestand heeft betrekking op onderzoek aan makaken (50% rhesusapen en 30% Java-apen); 550 publicaties (= 6% van het totaal) betreft chimpansees. De diverse apensoorten zijn voor verschillende ziektegebieden inzetbaar. Het relatieve aandeel van chimpansees in publicaties omtrent HIV/SIV-, hepatitis- en malariaonderzoek blijkt vrij hoog (respectievelijk ca. 10%, 30% en 10%). Voorts blijkt 70% van de publicaties op andere onderzoeksgebieden betrekking te hebben dan geïnventariseerd in de tabel van bijlage 6. Primaten worden dus in een zeer breed onderzoeksterrein ingezet.

Conclusie: Een groot aandeel van de publicaties waaraan het BPRC heeft meegewerkt is gebaseerd op internationale samenwerkingsverbanden, en reflecteert daarmee de herkomst van de financiering van het onderzoek. Voor hepatitis-, HIV- en malaria-onderzoek worden in vergelijking tot andere onderzoeksgebieden relatief vaak chimpansees gebruikt.

4.2 Interviews met deskundigen

De verkregen informatie wordt thematisch gepresenteerd.

Chimpansees en andere apensoorten

Voor de keuze van apensoorten anders dan chimpansees gelden in feite geen harde criteria: op basis van het onderzoek in het databestand blijken verscheidene apensoorten voor verschillende onderzoeksdoeleinden inzetbaar. Volgens de geïnterviewden blijkt de keus voor een bepaalde apensoort meestal gebaseerd te zijn op traditie. In dit verband wordt opgemerkt dat enkele onderzoeksmodellen binnen het BPRC juist gebonden zijn aan specifieke apensoorten (bijv. het artritismodel is alleen induceerbaar in rhesusapen). De (circa 120) chimpansees van het BPRC worden vooral gebruikt in onderzoeksmodellen waarin de immunologische afweer centraal staat en voor infectieziekten waarvoor geen alternatieve diermodellen voorhanden zijn. Volgens de deskundigen zijn chimpansees van essentieel belang voor een deel van het onderzoek aan malaria en hepatitis, en in mindere mate HIV. Vooral voor het malariaonderzoek in Nederland is het BPRC van belang, maar ook hebben diverse industrieën contracten bij het BPRC voor het uittesten van hepatitisvaccins in chimpansees. Uitgezonderd de ontwikkeling van hepatitisvaccins zijn er echter vanuit de farmaceutische industrie geen aanwijzingen dat onderzoek aan chimpansees noodzakelijk is voor de ontwikkeling van nieuwe producten. Universitaire onderzoekers zijn voor chimpansees niet exclusief aangewezen op het BPRC; zij kunnen desgewenst terecht in de VS (daar zijn ruim 2000 chimpansees beschikbaar voor onderzoek). In bepaalde gevallen geniet het BPRC echter de voorkeur. Dit betreft vooral situaties waarbij voor de beantwoording van een vraag de specifieke combinatie van chimpansee en MHC-typering (zie onder) nodig is.

Conclusie: Vanuit het oogpunt van (mondiale) volksgezondheid rechtvaardigt het belang van het onderzoek aan malaria, maar ook hepatitis en HIV, het behoud van een chimpansee-kolonie zoals die in het BPRC bestaat.

MHC-typering

Van alle primatencentra is het BPRC het enige centrum waar MHC-typering in combinatie met gerichte fok van primaten plaatsvindt. Deze typering komt voort uit de jarenlange ervaring die is opgedaan met de transplantatiebiologie in de jaren zeventig en tachtig en had als doel het mogelijk maken van orgaantransplantatie. Inmiddels is gebleken dat deze specifieke kennis en ervaring ook noodzakelijk zijn voor een aantal van de nieuwere onderzoeksterreinen binnen het BPRC. Dat betreft in eerste instantie de vaccinontwikkeling voor aandoeningen die een grote belasting voor de mondiale volksgezondheid vormen, zoals malaria, hepatitis en aids. Met de opkomst van de peptide- en DNA-vaccins wordt kennis omtrent de MHC-restrictie sites essentieel. Deze kennis zal kunnen bijdragen aan het doelmatiger testen van kandidaatvaccins. Ook voor chronische aandoeningen zoals reumatoïde artritis en multipole sclerose geldt dat kennis over de MHC-samenstelling van het proefdier nuttig c.q. noodzakelijk is. Op basis hiervan kan met redelijke zekerheid voorspeld worden of een proefdier gevoelig is voor een bepaalde aandoening. Het BPRC biedt als bijzonder voordeel dat onderzoek op maat gepland kan worden: de fok kan naar believen aangepast worden aan de vraag naar bepaalde MHC-typen of naar verdeling van MHC-typen over experimentele groepen. Het opzetten en implementeren van dergelijke kennis vergt vele jaren van inspanning. In het kader van het huidige (xeno-)transplantatie-onderzoek binnen het BPRC wordt onderzoek naar tolerantie-inductie verricht, waarbij MHC een belangrijke rol speelt.

Conclusie: MHC-typering is en blijft van belang. Met de specifieke kennis op het terrein van de MHC-typering in combinatie met het gericht fokken van proefdieren heeft het BPRC een voorsprong op andere primatencentra.

Belang primatenonderzoek

Ten aanzien van de thema's: vaccins, virologie, parasitologie, immunologie, geneesmiddelen-farmaceutische industrie en regelgeving/dierenwelzijnsaspecten worden hier alleen de conclusies weergegeven. Voor een gedetailleerde bespreking zie bijlage 8.

Vaccins: Voor vaccinonderzoek zullen primaten in beperkte mate noodzakelijk blijven, met name in het kader van de eindevaluatie.

Virologie: Voor bepaald virologisch onderzoek (hepatitis, HIV) zijn primaten en met name chimpansees van belang.

Parasitologie: Voor de ontwikkeling van een malaria-vaccin is onderzoek bij chimpansees noodzakelijk. Het malaria-onderzoek in Nederland in samenwerking met het BPRC is veelbelovend en dient behouden te blijven.

Immunologie: Gelet op de huidige ontwikkelingen in het transplantatieonderzoek lijkt het belang van primatenmodellen te zijn afgenomen, hoewel onderzoek naar tolerantie-inductie na transplantatie voorlopig nodig zal blijven. Daarvoor in de plaats zijn de modellen voor chronische aandoeningen gekomen, waarvoor immunologische expertise en MHC-typering zoals aanwezig op het BPRC belangrijk zijn.

Geneesmiddelen-farmaceutische industrie: Alleen wanneer het echt noodzakelijk is wordt gebruik gemaakt van primaten. Er bestaat wel behoefte aan primatenonderzoek gericht op de ontwikkeling van nieuwe modellen voor therapeutische interventie.

Regelgeving/dierenwelzijnsaspecten: In het licht van Europese ontwikkelingen, waarbij het niet uitgesloten is dat er in de nabije toekomst belemmeringen komen betreffende invoer en transport van primaten, lijkt het wenselijk in Nederland in ieder geval één (centrale) fok-faciliteit te handhaven.

Organisatorische aspecten

Algemene opmerkingen

Uit de discussies rond de opzet en positionering van het BPRC is gebleken dat het van belang is onderscheid te maken tussen de onderzoeksfunctie en de facilitaire functie van het BPRC. Voor het *onderzoek* ligt de ambitie vooral op het verwerven van nieuwe inzichten in het ontstaan en de behandeling/bestrijding van ziekten. Naast innovatief onderzoek gericht op werkingsmechanismen (pathogenese) kan hiertoe ook de ontwikkeling van primaatmodellen voor bestudering van de desbetreffende ziekten en interventiemogelijkheden worden gerekend. Vanwege de vereiste specifieke expertises is dit type onderzoek noodzakelijkerwijs tot een beperkt aantal ziektebeelden gelimiteerd. Samenwerking met andere onderzoeksinstellingen vindt veelal plaats als partners in gezamenlijke onderzoeksprojecten met als doel kennisontwikkeling ten behoeve van de 'eigen' onderzoeksdoelstellingen. Voor het optimaal functioneren als primatenfaciliteit is dit eigen innovatieve onderzoek niet strikt noodzakelijk. Anderzijds worden eenmaal ontwikkelde en gevalideerde primaatmodellen gebruikt als 'onderzoekgereedschap' voor de faciliteit bij toegepaste onderzoeksopdrachten, gericht op de desbetreffende ziekten.

Als *primatenfaciliteit* ligt de functie vooral op het vlak van toegepast onderzoek en dienstverlening aan derden. Veelal gaat het hierbij om de uitvoering van standaard onderzoekswerkzaamheden volgens tevoren overeengekomen protocollen, afgestemd op vraagstellingen van opdrachtgevers. De inbreng van de faciliteit is hierbij in essentie gericht op de beschikbaarstelling van nader gedefinieerde populaties apen c.q. aap-modellen, de ondersteuning met de benodigde biotechnische expertise, alsmede de uitvoering van het standaard laboratoriumonderzoek. Redenen voor inschakeling van een primatenfaciliteit door derden kunnen zijn:

- Behoeftte aan primaten, c.q. primate modellen - veelal in aanvulling op andere species - voor het testen van stoffen (toxicologisch; farmacologisch) in toegepast protocollair onderzoek. Dit betreft overwegend contractresearch waaraan vanuit de private sector behoefte bestaat. Hiervoor geldt de noodzaak van een sterk dienstverlenende attitude en professionele uitvoering van het onderzoek (kwaliteit; tijd).
- Behoeftte aan primaten als onderzoeksobject in onderzoeksmodellen, binnen een onderzoeksprogramma van een (andere) onderzoeksinstelling. Aangezien het benodigde, meer specialistisch onderzoek door de desbetreffende onderzoeksinstelling zelf kan worden uitgevoerd behoeft de primatenfaciliteit niet zelf te beschikken over specialistische expertises op een groot aantal gebieden. Deze activiteit is er niet noodzakelijk op gericht bij te dragen aan eventuele 'eigen' onderzoeksdoelstellingen van de faciliteit, anders dan versterking van de financiële basis.

Eigen onderzoeksdoelstellingen, verband houdend met de facilitaire functie, blijven beperkt tot bijvoorbeeld instandhouding c.q. verbetering van de kwaliteit van de primaten en de biotechnische methoden.

a: BPRC-onderzoek

Het onderzoek van het BPRC is op basis van zijn specifieke expertise gericht op een gelimiteerd aantal ziektebeelden (virologisch, parasitologisch, immunologisch) en verschilt daarin niet van andere wetenschappelijke onderzoeksafdelingen. Uit de jaarverslagen en publicatielijsten van het BPRC (periode 1995-1998) blijkt dat er een redelijk grote hoeveelheid artikelen in toonaangevende tijdschriften is gepubliceerd. Daarbij wordt door de geïnterviewden het wetenschappelijk werk van het BPRC als voldoende tot goed beoordeeld. Dit geldt zowel in kwantitatieve (qua output) als in kwalitatieve zin (impact van de tijdschriften). Overigens wordt over de wetenschappelijke kwaliteit van het BPRC nog separaat gerapporteerd door de KNAW. Het maatschappelijk belang van de aandoeningen waarnaar binnen het BPRC primaten-onderzoek wordt gedaan is volgens de deskundigen groot; het is vooral strategisch van aard en richt zich op kennisverwerving op het terrein van pathogenese en interventie-mogelijkheden, zowel preventief als therapeutisch. Het betreft ook aandoeningen, zoals malaria, waarvan het maatschappelijk belang, vooral mondiaal gezien, groot is zonder dat er momenteel veel belangstelling van de kant van de industrie voor bestaat. Daar het BPRC-onderzoek zich vaak afspeelt op de overgang van preklinisch naar klinisch onderzoek, kan worden gesteld dat het zowel van belang is voor het biomedisch onderzoek (kruisbestuiving met meer fundamentele disciplines) als voor de volksgezondheid. Momenteel heeft het BPRC drie aanvragen voor een patent lopen, twee op het terrein van chronische aandoeningen en één op het terrein van vaccins; daarbuiten is er geen opgebouwde patentpositie.

Conclusie: Het onderzoek op het BPRC is gericht op een aantal voor de volksgezondheid relevante aandoeningen en is van belang voor het biomedisch onderzoek. Het malaria-onderzoek betreft vooral een mondiaal belang.

b: BPRC-facilitair

Het BPRC als primatenfaciliteit richt zich op het verwerven van onderzoekscontracten bij de industrie. Ook fungeert het BPRC als facilitair instituut voor diverse instellingen en instituten in Europa. De professionaliteit van het facilitaire deel van het BPRC voor zover het ons land betreft wordt door verschillende geïnterviewden bekritiseerd. Er wordt gesproken over een beperkte servicebereidheid, gering meedenkend vermogen en

onvoldoende commerciële visie wanneer potentiële cliënten aankloppen, behalve wanneer het onderzoek op het terrein van de eigen BPRC-expertise ligt. Ook de prijs, zowel van apen als van de geleverde faciliteiten, wordt als (veel) te hoog ervaren. In dit verband kan worden opgemerkt dat de prijs van apen bij het Duitse DPZ vergelijkbaar is. Bovendien is het imago van het BPRC niet optimaal; dat ligt voor een deel aan de huisvesting, maar ook aan recente negatieve publiciteit over het BPRC. Voorts bleek dat enige onderzoekers die de bij het BPRC aanwezige expertise zochten, hinder ondervonden van belangenverstrengeling tussen de facilitaire functie en de onderzoeksbelangen van het BPRC. Dit heeft incidenteel tot conflicten geleid, waarvan de invloed verder reikt dan de direct betrokkenen, en die hebben bijgedragen aan een slecht imago. Anderzijds zijn er ook positieve geluiden over de dienstverlening en expertise van het BPRC. In Nederland zijn er nog enkele andere universitaire centra die primaten huisvesten. Deze zijn veelal opgezet wanneer er bij de desbetreffende onderzoekers behoefte was aan een lokale faciliteit en soms wanneer men bij het BPRC niet goed terecht kon. Bij een aantal van de geïnterviewden bestond de indruk dat het BPRC het eigen onderzoek belangrijker vond dan de facilitaire functie. Het BPRC voldoet dus thans niet als centrale faciliteit voor Nederland, terwijl er daaraan wel behoefte bestaat. In Europees verband daarentegen functioneert de primatenfaciliteit van het BPRC over het algemeen goed. Dit blijkt onder meer uit de erkenning door de EU van het BPRC als "grande installation" en als "centralized facility" (voor het testen van HIV-vaccins en immunotherapie-protocollen). Ook is het BPRC in staat gebleken veel Europese samenwerkingsprojecten gehonoreerd te krijgen. Zij hebben daarmee in dit opzicht aan hun oorspronkelijke opdracht voldaan. Conclusie: Terwijl er behoefte is aan een primatencentrum voor facilitaire ondersteuning van biomedisch onderzoek, schiet volgens een aantal geïnterviewden het BPRC in deze functie vooral in ons land in meer dan één opzicht te kort.

Toekomstige behoefte aan onderzoek met primaten

Door ontwikkelingen inzake de uitbreiding/vernieuwing op het terrein van de vaccinontwikkeling, de spin-off van het human genome project dat over circa drie jaar voltooid zal zijn, en technologische doorbraken op de terreinen van genterapie en (xeno)transplantatie, zullen vele biologica ("biologicals") beschikbaar komen die (eind)evaluatief onderzoek in primaten noodzakelijk maken. Deskundigen zijn van mening dat de vraag naar primaten toe zal nemen voor dergelijk zogenaamd eindevaluatief onderzoek, d.w.z. direct vóór toepassing in de mens. Aangezien zij het niet waarschijnlijk achten dat er op korte termijn operationele alternatieven beschikbaar komen, blijven primaten voorlopig onmisbaar. Anderzijds wordt er op gewezen dat in de komende jaren het gebruik van primaten waarschijnlijk op rationelere gronden zal gaan plaatsvinden en dat er mogelijk een verschuiving zal optreden naar het eerder inschakelen van humane vrijwilligers. Op basis van de constante vraag naar primaten over de afgelopen jaren, verwachten deskundigen dat het totale gebruik van primaten in onderzoek niet zal toenemen, maar wel dat er meer gebruik gemaakt zal worden van goed getypeerde (c.q. zelf gefokte) primaten. Dit blijkt ook uit internationale ontwikkelingen. Zo zijn er o.a. in Duitsland concrete plannen voor uitbreiding van de fokcapaciteit van het DPZ, wordt in Frankrijk een primatenfaciliteit gebouwd ten behoeve van genterapeutisch onderzoek, en bouwt Novartis in Zwitserland (Basel) een nieuwe primatenfaciliteit t.b.v. (xeno)transplantatie. Uit de interviews blijkt dat de meerderheid van de deskundigen van mening is dat er ook in Nederland een centrale faciliteit moet blijven bestaan. Daar eerder

geconstateerd is dat het BPRC voor Nederland als zodanig onvoldoende functioneert, zou de organisatie en mogelijk ook de missie van het BPRC bijgesteld dienen te worden. Conclusie: De behoefte aan zowel innovatief als facilitair biomedisch onderzoek aan goed getypeerde primaten neemt toe. Gezien de internationale ontwikkelingen dienen de organisatie en de missie van het BPRC duidelijker omschreven en beter afgestemd te worden op activiteiten van derden.

4.3 Mini-enquête

De drie vragen van de mini-enquête (zie bijlage 5) zijn gesteld aan circa 60% van de geraadpleegde deskundigen en zijn door allen van hen beantwoord. De resultaten zijn opgenomen in bijlage 5 en worden hier kort besproken. De vragen waren gericht op toekomstige ontwikkelingen die instandhouding van primatencentra in Nederland zouden kunnen rechtvaardigen.

Op de vraag of primaten in Nederland noodzakelijk blijven voor vaccinerbereiding achtte circa 25% van de respondenten zich niet in staat deze vraag te beoordelen; van de overigen neigde bijna 70% naar een bevestigend antwoord, in de zin dat een primatenkolonie beschikbaar moet zijn voor noodtoestanden.

Op vraag of onderzoek met primaten binnen 10 jaar door andere onderzoeksmethoden zal zijn vervangen, komt geen eenduidig antwoord. De helft van de respondenten verwacht dit zeker niet en 40% denkt dat dit misschien wel mogelijk is.

Op de vraag of bij opheffing van het BPRC onderzoek met primaten naar landen met gebrekkige medisch-ethische controle verplaatst zal worden, acht 75% van de respondenten deze kans groot tot zeer groot. Dit geldt niet voor de respondenten uit het bedrijfsleven: het beleid van de industrie ten aanzien van primatenonderzoek sluit dergelijke veranderingen uit en zij achten deze kans daarom zeer klein.

Conclusie: Hoewel geen van de vragen eenduidig beantwoord is, kan gesteld worden dat primatenonderzoek in Nederland niet overbodig is.

5 Algemene beschouwing

In deze beschouwing zullen eerst de specifieke vragen van OCenW besproken worden (zie bijlage 1), waarna de Raad zich uitspreekt over de problematiek inzake facilititeit en onderzoek.

5.1 Beantwoording vragen OCenW

Ad vraag 1:

Alle apensoorten exclusief chimpansees zijn breed inzetbaar in biomedisch onderzoek. De keuze voor een bepaalde diersoort berust daarbij voor een groot deel op traditie. Voor een aantal van de onderzoeksmodellen binnen het BPRC geldt overigens dat wel een bepaalde primatensoort vereist is (zie bijlage 6). Het merendeel van de publicaties aangaande primaten is gebaseerd op makaken (rhesus en Java-apen) die vrijwel overal gehouden (kunnen) worden. Hoewel penseelapen in de publicaties niet breed vertegenwoordigd zijn, worden zij vaak, vanwege hun relatief geringe afmetingen, door de farmaceutische industrie in toxicologische studies ingezet.

Bij analyse van de internationale publicaties over malaria, hepatitis en HIV bleek dat het aandeel van chimpansees hierbij relatief hoog is. Dit is een indicatie voor het belang van chimpansees in deze onderzoeksgebieden en ondersteunt daarmee de betekenis van de chimpansees op het BPRC voor het aldaar uitgevoerde malaria-, hepatitis- en in mindere mate HIV-onderzoek. Zij dienen daarmee een specifiek belang vanuit het oogpunt van volksgezondheid, waarbij het malaria-onderzoek een supranationaal belang vertegenwoordigt.

Dankzij de specifieke kennis op het terrein van de MHC-typing in combinatie met de mogelijkheid tot gerichte fok, heeft het BPRC een belangrijke voorsprong op andere primatencentra in Europa. De MHC-typing en de hierop gerichte fok worden zowel bij chimpansees als bij de overige apensoorten toegepast. Deze laatsten worden binnen het BPRC vooral gebruikt in onderzoeksmodellen van chronische aandoeningen, zoals multipale sclerose, reumatoïde artritis en chronische colitis. In deze modellen blijkt MHC-typing van belang, daar kennis van het MHC-polymorfisme inzicht kan geven in de gevoeligheid of de resistentie voor bepaalde infectie- of chronische ziekten en daardoor kan bijdragen aan nieuwe preventieve of therapeutische interventiestrategieën.

De combinatie van (a) een MHC-getypeerde chimpanseekolonie en de daarop gerichte fok met (b) het voor de volksgezondheid belangwekkende onderzoek naar malaria en hepatitis en (c) de bestaande onderzoeksinfrastructuur in het BPRC, is in de VS voor malaria en hepatitis (vaccin gerelateerd) onderzoek in ieder geval niet aanwezig en moeilijk realiseerbaar. De chimpanseekolonie in het BPRC dient vanuit dit perspectief behouden te blijven. Een tweede argument hiervoor is dat door de naar alle waarschijnlijkheid steeds stringenter wordende regelgeving aangaande het primatenonderzoek en de bijbehorende dierenbeschermingsactiviteiten het van belang is in Europa minimaal één chimpansee fokkolonie te handhaven. In ieder geval is het niet waarschijnlijk dat de vraag naar primaten in de komende jaren zal afnemen: eerder is er een toename van de vraag naar goed getypeerde (gefokte) apen te verwachten.

In dit verband is het dus niet zinvol reeds opgebouwde kennis, expertise en internationale contacten, zoals bij het BPRC aanwezig, te laten verdwijnen. Overplaatsing van het BPRC

naar een ander primatencentrum in het buitenland (1500 apen plus relevant personeel) lijkt een nauwelijks haalbaar alternatief.

Ad vraag 2:

Op blz. 13 is aangegeven dat circa een kwart van de Nederlandse publicaties over primaten afkomstig is van het BPRC en dat 15% van het totale aantal BPRC-publicaties Nederlandse samenwerkingsverbanden betreft. Dit lijkt niet veel, maar is verklaarbaar vanuit de opgelegde missie bij de verzelfstandiging van het BPRC, waarbij het centrum geacht werd Europese financiering van onderzoeksprojecten te verwerven. De verhouding tussen nationale en internationale (Europese) financieringsbronnen zijn naar rato terug te vinden in de verhouding tussen nationale en internationale publicaties. In Duitsland is het aantal nationale publicaties vanuit het DPZ, dat voor 80% door de overheid wordt gefinancierd, veel groter dan in ons land. Er lijkt dus een verband te bestaan tussen de aard van de financiering en het aandeel nationale publicaties. Vanwege de vereiste contrafinanciering van de (relatief omvangrijke) binnengehaalde Europese onderzoeksgelden, werd een zware wissel getrokken op de basisfinanciering van OCenW. Daardoor was er weinig financiële ruimte om te investeren in verbetering van de huisvesting en in nieuwe onderzoeksmodellen die zowel voor het Nederlandse onderzoek als voor de facilitaire functie in Nederland van belang hadden kunnen zijn.

Het onderzoek bij het BPRC neemt een aparte plaats in en overlapt niet of nauwelijks met andere Nederlandse instellingen waar primatenonderzoek wordt verricht. De samenwerkingsverbanden die er van oudsher waren bestaan nog steeds, en er zijn nieuwe bijgekomen (bijv. malaria). Voorts kan nog opgemerkt worden dat het huidige biomedische onderzoek van het BPRC in belangrijke mate berust op immunologische inzichten die nauw verweven zijn met vaccin-ontwikkeling en immunologische stoornissen bij infectie- en chronische ziekten. Door de niet elders aanwezige combinatie van MHC-typering en daarop gerichte fok in relatie tot specifieke onderzoeksvragen, zou opheffing van het BPRC zeer waarschijnlijk leiden tot het verdwijnen van dit onderzoek, tenzij andere Europese primatencentra deze taak zouden overnemen.

Gezien de aanwezigheid van primaten bij diverse instellingen in Nederland is de conclusie onontkoombaar dat er behoefte is primatenonderzoek in Nederland. Het blijkt dat het BPRC niet in staat is geweest hierin als centrale faciliteit te voorzien. Om het BPRC beter in staat te stellen als centrale faciliteit voor ons land te fungeren, zou de infrastructuur verbeterd moeten worden en zou de financiële ruimte toereikend dienen te zijn.

Ad vraag 3:

Voor de beantwoording van deze vraag verwijzen wij naar de vorige paragraaf en bijlage 8. Hieruit blijkt dat de behandelde voorbeelden en het belang van het primatenonderzoek daarbij door de deskundigen grotendeels relevant worden geacht.

In essentie komt het erop neer dat (a) in vaccin-onderzoek primaten noodzakelijk blijven, (b) voor bepaald virologisch en parasitologisch onderzoek primaten en ook chimpansees van belang zijn, en (c) er een wetenschappelijke en facilitaire behoefte aan primatenonderzoek bestaat, wanneer het gaat om de ontwikkeling van nieuwe modellen voor preventieve of therapeutisch interventie.

Daarbij komt dat de toenemende behoefte aan onderzoek met (goed getypeerde) primaten aangeeft dat de huidige beschikbare alternatieven (diermodellen, in-vitro onderzoek, menselijke proefpersonen, etc.) voorlopig nog niet toereikend zijn. De geraadpleegde

experts zijn over het algemeen van mening dat onderzoek aan primaten de komende jaren noodzakelijk zal blijven, vooral als eindevaluatie van een aantal nieuwe therapieën. Wel zal het gebruik van primaten door de ontwikkeling van “pharmacogenomics” op rationelere en beter gefundeerde gronden gaan plaatsvinden. Mogelijk zal tevens een verschuiving plaatsvinden waarbij de mens eerder als testmodel zal worden gebruikt. Dit laatste wordt mede vergemakkelijkt door de versoepelde regelgeving op dit vlak.

Ad vraag 4:

Het onderzoek met primaten is onmisbaar zolang geen gelijkwaardig alternatief voorhanden is (zie ook antwoord op vraag 3). Hoewel het in vraag 4 gestelde betrekking heeft op primatenonderzoek als zodanig, vindt de Raad het zinvol deze vraag nader toe te spitsen op het primatenonderzoek binnen het BPRC. In deze beschouwing worden de consequenties van sluiting van het BPRC als uitgangspunt genomen. Deze consequenties hebben betrekking op het biomedisch onderzoek en de volksgezondheid op zowel nationaal als Europees en mondiaal niveau, en zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: De betekenis van verscheidene door het BPRC geboden activiteiten/faciliteiten voor biomedisch- en volksgezondheid gerelateerd onderzoek, op zowel nationaal als internationaal niveau*.

	BN	VN	BI	VI
Malaria onderzoek en vaccinontwikkeling	X			X
HIV-onderzoek, en HIV-/hepatitis-vaccintesten			X	X
Primaten-modellen voor chronische aandoeningen	X	(X)	X	(X)
(Xeno-) transplantatie onderzoek	(X)	(X)	X	(X)
MHC-getypeerde apen(kolonies)	X	X	X	X
Chimpansee kolonie	(X)			X
Gerichte fok	X	(X)	X	(X)

* *BN: nationaal biomedisch onderzoek, VN: nationaal volksgezondheid-gerelateerd onderzoek. BI: internationaal biomedisch onderzoek, VI: internationaal volksgezondheid-gerelateerd onderzoek. X: van grote betekenis, (X): van matig grote of indirecte betekenis*

Opheffen van het BPRC zou leiden tot:

- (a) beperking en zeer waarschijnlijk verdwijnen c.q. verplaatsen naar het buitenland van veelbelovend malaria-vaccinonderzoek;
- (b) beëindigen HIV-onderzoek (inclusief testen HIV-vaccins) in EU-concerted action verband en discontinueren hepatitis-vaccin testen voor de farmaceutische industrie;
- (c) beperking ontwikkeling en gebruik van immunologische onderzoeksmodellen voor enkele chronische aandoeningen;

- (d) verplaatsen naar het buitenland van (xeno-)transplantatieonderzoek voor het testen van nieuwe regime's van afstotingsremmers t.b.v. de farmaceutische industrie;
- (e) verdwijnen of verkoop/overheveling van door langdurig (jaren) fokken verkregen MHC- getypeerde apen(kolonies), die de basis vormen van het onder a, b, c en d genoemde onderzoek. Kanttekeningen hierbij zijn 1) dat voor het nationale biomedisch onderzoek op dit moment een aantal universitaire afdelingen en industrieën hun apen buiten het BPRC om aanschaffen en 2) dat geen van de Europese primatencentra *op dit moment* voldoende capaciteit heeft om een grote kolonie apen van het BPRC over te nemen;
- (f) verdwijning van de chimpansees (uitplaatsing of leasen naar de VS), wat gevolgen heeft voor de ontwikkeling van vaccins tegen infecties die in geen enkele andere primate dan chimpansee en de mens voorkomen (vb malaria, hepatitis);
- (g) verdwijning van de mogelijkheden tot fok van goed gedefinieerde primaten uit Nederland, terwijl de vraag naar goed getypeerde apen juist toeneemt.

Hoewel er geen harde criteria zijn om biomedisch onderzoek en de volksgezondheid op zowel nationaal als Europees en mondiaal niveau te wegen, verdient het aanbeveling dat ten behoeve van nationaal biomedisch onderzoek in ieder geval het malariaonderzoek, immunologische onderzoeksmodellen en de mogelijkheid tot fok van (MHC- of andersoortig getypeerde) apenkolonies, en eventueel ook het transplantatieonderzoek op enigerlei wijze beschikbaar blijft. Behalve het malaria-onderzoek dient dit biomedisch onderzoek (direct of indirect) het belang van de nationale volksgezondheid. Indien ook waarde gehecht wordt aan de internationale volksgezondheid, dan zijn alle besproken activiteiten/ faciliteiten in meer of mindere mate relevant. Uitgaande van internationaal biomedisch onderzoek, levert het BPRC een bijdrage aan het HIV, hepatitis en transplantatieonderzoek, alsmede de immunologische onderzoeksmodellen en de mogelijkheid tot fok van (MHC- of andersoortig getypeerde) apenkolonies.

Ad vraag 5:

De verkorte conclusie van het BPRC rapport "Het belang van apen als proefdieren in biomedisch onderzoek" (1998) luidt: "Door de toenemende beschikbaarheid van uiterst specifiek werkende farmaca (zoals biotechnologisch geproduceerde eiwitten), is er een toenemende behoefte aan biomedisch onderzoek in apen voor de ontwikkeling van effectiever en veiliger medicamenten tegen chronische- en infectieziekten." Op basis van de uitgevoerde inventarisatie en de opvatting van de geraadpleegde deskundigen, is de Raad van mening dat de conclusie in zoverre juist is dat dit niet zozeer het totale aantal primaten in onderzoek betreft doch veeleer een toename van de behoefte aan goed getypeerde en gedefinieerde (c.q. zelf gefokte) primaten.

5.2 Beschouwing BPRC: onderzoeksinstituut en facilitaire functie

Er lijkt in ons land behoefte te zijn aan zowel innovatief onderzoek aan primaten als aan een faciliteit op dit terrein. Het BPRC zelf hecht veel waarde aan het eigen onderzoek om de orderportefeuille van de facilitaire functie in stand te kunnen houden. Anderzijds is gebleken dat het centrum het (Europese) facilitaire onderzoek in wezen als noodzaak heeft beschouwd om het eigen onderzoek te kunnen verrichten, zoals ook gesteld in het rapport Van Rood. De RGO spreekt zich niet uit over de kwantitatieve verdeling tussen onderzoek- en facilitaire taken; wel acht de Raad zich bevoegd te oordelen over kwalitatieve aspecten van de facilitaire functie van het BPRC.

Het is de Raad gebleken dat het BPRC als faciliteit in Europa goed heeft gefunctioneerd, maar in ons land in verschillende opzichten te kort is geschoten. Niet alleen was en is het BPRC voor veel Nederlandse universitaire onderzoekers te duur, maar ook blijkt het BPRC niet flexibel in te (kunnen) spelen op vragen die buiten de eigen expertise vallen. Voorts wordt alom erkend dat de huisvestingsomstandigheden zeer te wensen overlaten. De Raad is van mening dat deze situatie niet wenselijk is. Tevens is het de Raad gebleken dat de combinatie van de functies van onderzoeksinstituut en faciliteit het risico draagt dat ongewenste en voor het imago schadelijke belangenverstrengeling optreedt. Het terrein waarop het BPRC werkzaam is bevindt zich op het heel specifieke raakvlak van onderzoek en faciliteit, waarbij de op eigen onderzoek gebaseerde expertise voor die faciliteit van belang is. Er lijkt geen maatschappelijk draagvlak te zijn voor alleen eigen onderzoek. Daarnaast blijkt dat er op dit moment volstrekt onvoldoende waardering is bij zowel de Nederlandse industrie als de Nederlandse onderzoekers voor de facilitaire functie van het BPRC.

6 Conclusies en opmerkingen

6.1 Conclusies

Gezien de beperkte tijd die voor het advies beschikbaar was, is een aantal zaken minder diepgaand geanalyseerd dan wenselijk zou zijn. Zo zijn er geen objectieve criteria gevonden, zo die er al zijn, om het belang van primatenonderzoek van het BPRC voor de volksgezondheid te wegen. Er is ten aanzien van dit punt door de Raad alleen vastgesteld dat het BPRC op een aantal terreinen van de volksgezondheid een onderzoeksbijdrage levert, waarvan de kwaliteit als voldoende tot goed beschouwd mag worden. Voor een uitvoerige analyse van de kwaliteit wordt overigens verwezen naar het KNAW-rapport. Evenmin hoorde het tot de taak van de Raad een kosten-baten analyse uit te voeren van het in het BPRC uitgevoerde onderzoek. Desondanks is de Raad van mening dat het onderhavige advies in combinatie met de andere rapporten voldoende onderbouwing biedt voor een besluit aangaande vorm en voortbestaan van het BPRC.

De Raad concludeert het volgende:

1. Hoewel geen harde argumenten voor de *onmisbaarheid* voor de volksgezondheid gevonden konden worden, is vastgesteld dat de beschikbaarheid van verschillende soorten niet-humane primaten binnen Nederland van betekenis is voor de beantwoording van een aantal vragen op het gebied van infectieziekten (malaria, hepatitis, HIV), enkele chronische aandoeningen, en in beperkte mate xenotransplantatie.
2. Het belang van het onderzoek betreffende malaria, maar ook hepatitis en in mindere mate HIV, rechtvaardigt het behoud van tenminste een deel van de chimpansee-kolonie, en dient vooral een Europees en mondiaal belang op het terrein van de volksgezondheid.
3. Mede op basis van ontwikkelingen in het buitenland kan worden geconstateerd dat het belang van goed getypeerde primaten, zoals aanwezig in het BPRC, in biomedisch onderzoek eerder toe- dan afneemt.
4. Er is in ons land behoefte aan zowel innovatief (eigen) als aan facilitair biomedisch onderzoek aan primaten.
5. Major histocompatibility complex (MHC)-typering van primaten in het BPRC is van belang voor een breed terrein van onderzoek op het gebied van de immunologische afweer. Daarom zou het fokprogramma voor dit onderdeel, bij voorkeur na uitvoering van een nadere kosten-baten analyse, behouden moeten blijven.
6. Op grond van de aan de Raad beschikbaar gestelde gegevens lijkt de kwaliteit van het innovatieve (eigen) onderzoek op het BPRC voldoende tot goed. Het BPRC is echter in de afgelopen periode wat betreft zijn facilitaire functie, althans in ons land, in verschillende opzichten tekortgeschoten (in o.a. servicebereidheid, meedenkend vermogen, prijsstelling, vermijden van belangen tegenstelling).

7. Op grond van bovenstaande conclusies is de Raad van mening dat er voldoende argumenten zijn om de onderzoeks- en de facilitaire functie van het BPRC te laten voortbestaan, mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan.

6.2 Opmerkingen

Indien mocht worden besloten het BPRC in enigerlei vorm te laten voortbestaan, meent de Raad dat dit slechts mogelijk is onder de volgende voorwaarden:

1. De missie en het takenpakket van het BPRC dienen duidelijk te worden omschreven.
2. Er dient een voldoende financiële basis te zijn voor de vervulling van de gewenste taken.
3. Het innovatieve (eigen) onderzoek en de facilitaire functie van het BPRC dienen als twee afzonderlijke functionele entiteiten onderscheiden te worden, waarbij de huisvestingscondities (nieuwbouw) voor de apen in elk geval verbeterd moeten worden.
4. Het innovatieve (eigen) onderzoek van het BPRC dient nauw aan te sluiten bij of te worden ondergebracht in een universitaire setting. Daarbij dient het ontwikkelen van nieuwe onderzoeksmodellen in samenwerking met andere afdelingen of instituten bevorderd te worden.
5. De facilitaire functie van het BPRC in ons land dient op een aantal onderdelen verbeterd te worden. Hierbij moet in ieder geval aandacht besteed worden aan:
 - verbetering dienstverlening en professionaliteit inclusief public relations;
 - vermijding van belangenverstremming;
 - afstemming (bijvoorbeeld centrale invoer apen) en zo mogelijk samenwerking met andere instellingen waar primaten worden gehouden in Nederland en Europa met als doel standaardisatie van de kwaliteit van apen gebruikt in biomedisch onderzoek.