

Op glad ijs

In 2011 ontstond er wereldwijd commotie rondom ons onderzoek naar de overdracht van vogelgriepvirussen via de luchtwegen van fretten. De discussies waren even heftig als uiteenlopend. Mag je een potentieel dodelijk virus genetisch modifieren waardoor het mogelijk gemakkelijker overdraagbaar wordt tussen zoogdieren, en misschien zelfs tussen mensen? Wie bepaalt of dat mag? Kun je de biologische veiligheid bij dergelijk onderzoek wel garanderen (*biosafety*: het beschermen van mens en milieu tegen gevaarlijke virussen)? Kun je door beveiliging uitsluiten dat virussen in verkeerde handen vallen (*biosecurity*: in dit geval het beschermen van virussen tegen gevaarlijke mensen)? Wie beoordeelt of *biosafety*- en *biosecurity*-maatregelen voldoende zijn? Mag je alle onderzoeksresultaten, ook als die mogelijk door kwaadwillenden misbruikt kunnen worden, zomaar naar buiten brengen?

ACHTERGROND BIJ HET ONDERZOEK

Een bijzondere variant van het H5N1-vogelgriepvirus waart sinds 1997 rond op het oostelijk halfrond en heeft sindsdien aan vele honderden miljoenen kippen en ander pluimvee het leven gekost. Ook zijn tijdens deze uitbraken meer dan twintig soorten zoogdieren geïnfecteerd geraakt, waaronder mensen. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) rapporteerde tot nu toe bijna zevenhonderd besmettingen van mensen, waarvan meer dan 350 met dodelijke afloop. Hoewel hieruit niet mag worden geconcludeerd dat het sterftepercentage hoger is dan vijftig procent (door onderrapportage van milde gevallen), behoort het

H5N1-virus tot de categorie van zeer virulente virussen. Vanaf 1997 wordt dan ook de vraag gesteld: zou dit virus een volgende pandemie kunnen veroorzaken?

Grieppandemieën treden op als diervirussen overspringen naar mensen, zich aanpassen aan deze nieuwe gastheer en vervolgens efficiënt via aerosolen tussen mensen overdraagbaar worden. Alle pandemische griepvirussen van de laatste eeuw waren via aerosolen overdraagbaar, terwijl de diervirussen waaruit ze voortkomen dat niet zijn. Hoe virussen overdraagbaar worden via aerosolen was volkomen onbekend, en deze vraag vormde daarmee een grote kennislacune in het veld van de virologie. De enige manier waarop die vraag onderzocht werd was door onderzoek bij mensen in gebieden waar het virus voorkomt in pluimvee: als een nieuwe patiënt gemeld wordt, worden contacten van die persoon onderzocht om de vraag te kunnen beantwoorden of er sprake is van overdracht naar hun contacten. Griepvirussen veranderen namelijk als ze vermeerderen, ook bij dieren, en de zorg is dat vanuit het dierlijk reservoir een H5N1-virusvariant opduikt die mensen kan infecteren maar bovendien tussen mensen overdraagbaar is. Mensen die met dieren in contact komen in de gebieden waar H5N1 circuleert zijn daarmee zogenaamde ‘sentinels’: als er iets verandert, wordt dat zichtbaar door uitbraken van ziekte bij mensen. Wij vinden dat een onbevredigende aanpak.

Door een combinatie van genetische modificatie en ‘natuurlijke selectie’-experimenten met H5N1-vogelgriepvirus, bewezen mijn onderzoeksgroep en de Amerikaanse onderzoeksgroep van Yoshihiro Kawaoka onafhankelijk van elkaar dat het H5N1-virus inderdaad via aerosolen overdraagbaar kan worden tussen zoogdieren.¹ Slechts een handvol mutaties bleek voldoende te zijn voor deze verandering van het virus. De mutaties brachten nog onbekende biologische eigenschappen van het virus aan het licht.² Sommige van de mutaties bleken ook te ontstaan in H5N1-virussen tijdens uitbraken in Azië en het Midden-

Oosten, maar gelukkig niet allemaal tegelijk.³ Infectie van fretten staat hierbij model voor wat bij de mens zou kunnen gebeuren.

COMMOTIE

In september 2011 maakte ik voor het eerst melding van onze onderzoeksresultaten tijdens een groot internationaal griepcongres in Malta. De aanwezige griepexperts waren verrast. Velen van hen dachten tot die tijd dat het H5N1-vogelgriepvirus niet luchtweg-overdraagbaar kon worden tussen zoogdieren, en dus geen serieus gevaar voor de volksgezondheid kon vormen. Er was bewondering voor de eenvoud van de uitgevoerde experimenten en het overtuigende bewijs dat werd geleverd. Voor het eerst werd getoond hoe een klassiek vogelgriepvirus kon veranderen in een luchtweg-overdraagbaar zoogdiervirus.

Twee weken voor het congres boden we het manuscript over dit onderzoek aan voor publicatie in het wetenschappelijk tijdschrift *Science*. *Science* wilde het manuscript, wat revisies daargelaten, graag publiceren. Adviseurs van *Science* vroegen zich echter af, gezien de afspraken tussen wetenschappelijke tijdschriften en de Amerikaanse overheid na de terroristische aanslagen van 9/11 en de verzending van diverse brieven met antrax in 2001, of het onderzoek geen risico 'voor tweëerlei gebruik' met zich meebracht. Onderzoek voor tweëerlei gebruik (*Dual Use Research*, of DUR) is een relatief nieuwe term voor onderzoek dat weliswaar met goede bedoelingen ten behoeve van wetenschap en samenleving wordt gedaan, maar dat in de verkeerde handen ook misbruikt zou kunnen worden voor terreur of oorlogsvoering. Na overleg tussen de auteurs en *Science* en *Nature* (het tijdschrift waar het manuscript van de groep van Kawaoka was aangeboden) werden onze manuscripten voorgelegd aan de National Science Advisory Board on Biosecurity (NSABB), een nationale adviescommissie van de Amerikaanse overheid die zich bezighoudt met DUR-problematiek.

Na enkele maanden van intern overleg kwam de NSABB met het eindoordeel, dat door de Amerikaanse overheid integraal werd overgenomen: details over de gevolgde methoden en gevonden mutaties mochten niet worden gepubliceerd. Nog nooit eerder was de NSABB tot een dergelijk oordeel over een wetenschappelijke publicatie gekomen. In dit geval waren de commissieleden echter unaniem van oordeel dat het hier *Dual Use Research of Concern* (DURC) betrof, waarbij het voordeel van de publicaties voor wetenschap en samenleving niet opwoog tegen de mogelijke risico's voor de volksgezondheid.

Na dit advies barstten de discussies los in de internationale wetenschappelijke en lekenpers. Als het onderzoek te gevaarlijk is om te publiceren, was het dan ook niet te gevaarlijk om het zelfs maar uit te voeren? De *New York Times* wijdde er zelfs een editorial aan in de zondagseditie, onder het kopje 'An engineered doomsday'.⁴ Het griepvirusonderzoeksveld, maar in het bijzonder wij als auteurs van de manuscripten en onze subsidieverstrekkingen kwamen onder vuur te liggen en werden beschuldigd van onverantwoordelijk gedrag en gebrek aan transparantie, toezicht en communicatie met betrekking tot deze onderzoeksprojecten.

MANOEUVREREN BINNEN BESTAANDE KADERS EN VANUIT EIGEN VERANTWOORDELIJKHEID

Hoe komt dergelijk onderzoek tot stand? De vraag of het H5NI-virus aerosol-overdraagbaar kon worden, werd al voor het eerst gesteld tijdens de initiële uitbraken in Hong Kong bij pluimvee en infecties van mensen in 1997. Ons voornemen om in Rotterdam onderzoek te doen naar de overdracht van vogelgriepvirussen via de luchtwegen van zoogdieren was ook al meer dan tien jaar oud. Maar meteen bij het bespreken van de eerste onderzoeksplannen waren wij als onderzoekers er ons terdege van bewust dat het onderzoek onwelkome antwoorden zou kunnen op-

leveren en dat absolute nul-risico's bij veiligheidsvraagstukken niet bestaan, ook niet voor het doen van onderzoek. We hebben dan ook zeer grondig voorbereidingen getroffen, waarbij volledige transparantie werd betracht.

Allereerst bespraken we onze onderzoekslijn met het bredere internationale werkveld. Op internationale bijeenkomsten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het Amerikaanse *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) van de *National Institutes of Health* (NIH) werd met enige regelmaat de onderzoeksagenda besproken. Tijdens twee van deze bijeenkomsten hebben wij het onderzoek naar de adaptatie van griepvirussen aan zoogdieren en studies aan virusoverdracht uitvoerig besproken, waarna deze onderzoeksvragen hoog op de researchagenda zijn gezet.⁵ In antwoord op deze internationale researchagenda kondigden subsidiegevers vervolgens onderzoeksprogramma's aan, waar wij via een open competitie op hebben ingeschreven.

Mijn onderzoeksgroep heeft – na de gebruikelijke rondes van externe beoordeling door andere wetenschappers – twee van dergelijke subsidies toegekend gekregen: een onderzoeksbeurs binnen het Europese zevende kaderprogramma en een contract als *Center of Excellence on Influenza Research and Surveillance* van NIAID/NIH. Interessant van deze laatste subsidie is dat het geen normale beurs is, maar een overeenkomst waarin wij contractueel verplicht waren het voorgestelde werk (inclusief het onderzoek aan de overdracht van H5N1-virus tussen zoogdieren) ter ondersteuning van de Amerikaanse overheid uit te voeren.

Voor dit type onderzoek zijn natuurlijk bijzondere faciliteiten en vergunningen nodig. In 2007 werd binnen Erasmus MC een nieuwe laboratoriumfaciliteit opgeleverd die we speciaal hadden laten bouwen voor experimenten met luchtweg-overdraagbare en andere gevaarlijke virussen. Uit onze zoektocht naar de beschikbare faciliteiten in de wereld in de jaren ervoor was gebleken dat er voor dit type

onderzoek nauwelijks goede faciliteiten waren, en dat er dus nieuwe moesten komen. De veiligheid van onze nieuwe faciliteit binnen het Erasmus MC werd herhaaldelijk gekeurd door de Amerikaanse en Nederlandse overheid, en goed bevonden. Daarbij werd beoordeeld of de faciliteit veilig was voor de mensen die er werken en de buitenwereld (*biosafety*), en voldoende beveiligd was tegen diefstal of misbruik van het virus (*biosecurity*).

Hoewel mijn groep al in het bezit was van een brede vergunning voor de genetische modificatie van H5N1-vogelgriepvirussen, vroegen we opnieuw een vergunning aan bij het ministerie van Infrastructuur en Milieu (I&M), waarin we expliciet melding maakten van het voornemen om het H5N1-virus aerosol-overdraagbaar te maken. I&M vroeg voor deze vergunningaanvraag advies aan de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan van het ministerie. COGEM en I&M waren van mening dat onder de beschreven condities in de nieuwe faciliteiten, de risico's van het onderzoek voor mens en milieu verwaarloosbaar klein waren.

De gedragscode voor *biosecurity* die in 2007 door de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) op verzoek van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) was uitgebracht gaf ons extra houvast voor de randvoorwaarden van het onderzoek.⁶ Deze gedragscode is erop gericht om te voorkomen dat levenswetenschappelijk onderzoek direct of indirect bijdraagt aan de ontwikkeling, productie of opslag van biologische wapens door gedragsregels over bewustmaking, onderzoeks- en publicatiebeleid, signalering en waakzaamheid, interne en externe communicatie, toegankelijkheid, en verzending en transport. Deze gedragsregels hebben wij gebruikt in gevallen waar strikte wet- en regelgeving met betrekking tot *biosafety* en *biosecurity* ontbrak.

In 2007 konden we dus met het onderzoek beginnen, binnen de kaders van alle nationale en internationale wet-

ten, regels en gedragscodes. Niet alleen in Rotterdam overigens. Zoals eerder genoemd deed de onderzoeksgroep van Kawaoka aan de Universiteit van Wisconsin vergelijkbaar werk. Bovendien werden in 2006 en 2007 manuscripten gepubliceerd van onderzoeksgroepen aan het *St Jude Children's Research Hospital* in Memphis en de *Centers for Disease Control and Prevention* in Atlanta waaruit bleek dat ook zij zich bezighielden met dit onderzoek.⁷ Hoewel in de handen van deze onderzoeksgroepen het H5N1-vogelgriepvirus vooralsnog niet aerosol-overdraagbaar was geworden, kon ook uit deze publicaties worden opgemaakt dat het griepvirusveld in volledige openheid opereerde.

Dat bleef ook zo. In voortgangsrapportages aan de geldschieters maakten wij halfjaarlijks melding van de door ons geboekte progressie. Ook in de internationale wetenschappelijke literatuur maakten we melding van de tussenresultaten, voor zover die publicabel waren. De progressie was echter langzaam, want pas vier jaar na de start van ons onderzoek, in de zomer van 2011, bewezen we voor het eerst dat het H5N1-virus aerosol-overdraagbaar kon worden. Het ophelderen van de genetische en biologische eigenschappen van het veranderde virus was daarna relatief gemakkelijk.

PUBLICATIE; NOG EEN BELANGRIJKE AFWEGING

Hoewel alle internationale adviezen en rapporten – inclusief die van de NSABB en de KNAW-werkgroep *biosecurity* – stellen dat publiceren van onderzoeksgegevens de regel is en niet publiceren de zeldzame uitzondering, moesten we de afweging maken of de voordelen van publicatie opwogen tegen de potentiële risico's daarvan. Omdat we al veel over ons werk hadden gemeld, leek het ons logisch om ook de eindresultaten daarvan te publiceren. De potentiële risico's waren dat terreurorganisaties, schurkenstaten of doe-het-zelfwetenschappers het aerosol-overdraagbare

H5N1-vogelgriepvirus gingen namaken om het met kwade bedoelingen te gebruiken. Een goed geoutilleerd laboratorium met hoog opgeleide virologen zou dat misschien wel kunnen, maar wat heb je eraan? Overdraagbaarheid tussen fretten betekent nog niet direct een vergelijkbare overdraagbaarheid tussen mensen. De geïnfecteerde fretten werden bovendien wel ziek, maar gingen niet dood aan de infectie. Dit ‘wapen’ kun je niet richten en jezelf en je medestanders ertegen beschermen is geen eenvoudige opgave. Belangrijker echter was het argument dat er in de natuur talloze gevaarlijke(re) virussen te vinden zijn; de natuur is nog altijd de grootste bio-terrorist. En waarom zouden terroristen en schurkenstaten moeilijk doen als het ook makkelijk kan?

Voordelen van publicatie waren er natuurlijk legio. De opgedane fundamentele kennis kon in onze ogen, zoals te doen gebruikelijk in de wetenschappen, het beste benut worden wanneer die met een zo breed mogelijk wetenschappelijk veld zou worden gedeeld om vervolgonderzoek vanuit diverse disciplines mogelijk te maken. Daarnaast hadden de WHO, EU en NIAID/NIH de onderzoeksvraag natuurlijk niet voor niets gesteld. Naast wetenschappelijke argumenten speelden hier ook overwegingen vanuit het perspectief van de volksgezondheid en politiek. De individuele mutaties die het H5N1-virus aerosol-overdraagbaar maakten werden ook tijdens vogelgriepuitbraken gevonden,⁸ maar de betrokkenen bij deze uitbraken waren zich van het mogelijke effect van deze mutaties niet bewust. Door kennis over specifieke mutaties en biologische eigenschappen te delen zouden landen kunnen besluiten agressiever in te grijpen bij uitbraken wanneer er bewijs was voor toegenomen gevaar. De WHO en de Wereldlandbouworganisatie (FAO) zouden programma’s om het H5N1-virus uit te roeien kunnen prioriteren op basis van relatieve risico’s. De farmaceutische industrie zou kunnen overwegen de effectiviteit van nieuwe of bestaande vaccins en geneesmiddelen te testen tegen een vi-

rus met de specifieke eigenschappen van een pandemische variant.

Kunnen we die informatie dan achterhouden? De afspraken die gemaakt zijn binnen de WHO daarover lijken helder: nee. Landen waar virusuitbraken voorkomen zijn verplicht dergelijke uitbraken te melden en de virussen te delen met andere landen voor onderzoek, diagnostiek, en vaccinontwikkeling. De informatie, tests, medicijnen en vaccins die uit dit onderzoek voortkomen dienen vervolgens weer ter beschikking te worden gesteld aan de landen met uitbraken. Zo zijn ongeveer de spelregels binnen de *International Health Regulations* (IHR), en binnen het *WHO Pandemic Influenza Preparedness* (PIP) raamwerk.⁹ Deze spelregels zijn na zeer langdurig en moeizaam overleg tot stand gekomen.

Zoals te doen gebruikelijk wanneer onderzoeksgegevens 'af' zijn, bespraken we eerst intern met alle betrokken onderzoekers de mogelijkheid van publicatie. In dit geval spraken we expliciet over het al dan niet volledig naar buiten brengen van de gegevens, en de te volgen marsroute. We besloten unaniem de onderzoeksgegevens in alle detail naar buiten te brengen, met name op basis van de argumenten die boven zijn genoemd. Na dit besluit voerden we overleg met samenwerkende onderzoeksgroepen binnen het NIAID/NIH CEIRS netwerk. Hoewel subsidieverstrekkers in de regel geen invloed willen op publicaties, gaven we ook hen het manuscript voor commentaar en goedkeuring ter inzage. We informeerden opnieuw COGEM en I&M, omdat zij mogelijk vragen zouden krijgen over de afgegeven vergunning. Met de organisatoren van het griepviruscongres in Malta overlegden wij of en hoe het onderzoek gepresenteerd kon worden. Geen van de personen en organisaties die werden geïnformeerd of betrokken waren bij het besluit om tot publicatie over te gaan, sprak daarover een bezwaar uit.

En dus werd een wetenschappelijk manuscript aangeboden voor publicatie aan *Science* en gaf ik er een lezing

over op het griepcongres in Malta. Met de persafdeling van het Erasmus MC werkten we een zeer uitgebreid communicatieplan uit. Kort daarna kwam echter het advies van de NSABB om de methoden en resultaten geheim te houden. Dat leverde veel publiciteit op, waar lastig mee om was te gaan omdat het niet eenvoudig is om de internationale pers te woord te staan zonder precies uit te mogen leggen wat je gedaan hebt en waarom de resultaten gepubliceerd kunnen en moeten worden. Dat gebrek aan detail leverde vervolgens nogal wat speculatieve berichten op.

VRIJWILLIG MORATORIUM

Het negatieve advies van de NSABB over de publicaties, dat door de Amerikaanse overheid werd overgenomen, had grote gevolgen. De commotie in de pers heb ik al genoemd. Maar daarnaast was er natuurlijk veelvuldig contact tussen de Amerikaanse en Nederlandse overheid, omdat de Amerikaanse overheid onderzoek had gefinancierd waardoor er nu gevaarlijke substanties in een Nederlands laboratorium lagen opgeslagen. Wetenschappers waren verbolgen over het mogelijk censureren van wetenschappelijke publicaties. Ook de burger begon zich te roeren, omdat het vertrouwen in de wetenschap met deze commotie weer eens op de proef werd gesteld. Om ruimte te maken voor overleg tussen en bezinning van alle partijen besloten wij het internationale veld van grieponderzoekers op te roepen vrijwillig het vervolgonderzoek aan de overdracht van H5N1-vogelgriepvirussen tussen zoogdieren tijdelijk stil te leggen. Deze beslissing om een onderzoeksmoratorium in te stellen was niet eenvoudig, maar werd unaniem genomen door het internationale veld van grieponderzoekers. Uiteindelijk heeft het werk een jaar stilgelegen.

Het werd voor ons een jaar van druk overleg. De WHO bracht – in besloten kring – een grote groep toonaangevende grieponderzoekers bij elkaar, samen met vertegenwoordigers van de landen waar H5N1-uitbraken veelvuldig

voorkomen en die de H5N1-virussen voor het onderzoek hadden aangeleverd. Wij werden uitgenodigd om daar ons onderzoek en de resultaten in alle detail toe te lichten. Deze groep experts adviseerde dat de *biosafety*- en *biosecurity*-condities voor dit type onderzoek in internationaal verband opnieuw tegen het licht moesten worden gehouden, maar was ook van mening dat het nut van volledige openbaarmaking van de onderzoeksgegevens opwoog tegen de mogelijke risico's daarvan.

De Amerikaanse delegatie koppelde vervolgens deze boodschap terug naar de nationale overheid en de NSABB, met het verzoek om opnieuw naar de publicaties te kijken. De NSABB belegde een tweedaagse besloten bijeenkomst, waarbij wij nu net als op WHO-bijeenkomst ons verhaal in detail mochten toelichten en waar nu bovendien ook diverse niet-NSABB-leden als externe adviseurs werden gehoord. Met meerderheid van stemmen (maar niet unaniem) werd nu geadviseerd de manuscripten in alle detail te publiceren. Adviesorganen in de landen waar het onderzoek plaatsvond bekeken de *biosafety*- en *biosecurity*-condities opnieuw, met als uitkomst dat de vergunningen terecht aan ons waren verleend; de gevaren voor mens en milieu zijn en waren verwaarloosbaar klein.

De *Royal Society* organiseerde in Londen een grote publieke bijeenkomst, veel andere wetenschappelijke, publieke en politieke organisaties en genootschappen volgden het voorbeeld. Hoewel er (felle) tegenstanders waren van ons onderzoek, vormden zij slechts een kleine minderheid op de bijeenkomsten die ik heb bijgewoond. Op burgerbijeenkomsten werden mij kritische vragen gesteld waaruit grote betrokkenheid bleek, maar meer tegenstand dan van een of enkele burgers kwam er niet; het verhaal was goed uit te leggen. Wel waren er steeds zorgen dat de wet- en regelgeving en beschikbare faciliteiten in sommige landen misschien minder garanties boden dan die in Nederland en Amerika. Dat kon en kan ik niet ontkennen, maar het is niet een probleem dat alleen voor het luchtweg-over-

draagbaar H5N1-virus speelt, het geldt voor onderzoek aan ziekteverwekkers in zijn algemeenheid. In dat opzicht is het echter geruststellend te noemen dat internationale afspraken over *biosafety*-maatregelen, zoals voorgesteld tijdens de Asilomar-conferentie over recombinant DNA in 1975, wereldwijd zijn geïmplementeerd in het infectieziektenonderzoek.

EXPORTCONTROLE OP WETENSCHAPPELIJKE PUBLICATIES?

Hoewel de rust na enkele maanden terugkeerde doordat de NSABB haar mening herzag en adviesorganen en overheden de genomen *biosafety*- en *biosecurity*-maatregelen opnieuw als veilig bestempelden, bleef er in Nederland nog een probleem liggen: exportcontrole van wetenschappelijke publicaties.

Nadat de NSABB haar eerste negatieve oordeel had uitgesproken over het publiek maken van onze onderzoeksgegevens, ging zowel de Amerikaanse als Nederlandse overheid op zoek naar mogelijkheden om de wetenschappelijke publicaties op wettelijke gronden tegen te kunnen houden. Dat was natuurlijk niet nodig, omdat de tijdschriften *Nature* en *Science* en wij als auteurs van de manuscripten vrijwillig de publicaties hadden opgehouden, het onderzoek hadden stilgelegd en al die tijd in goed overleg waren gebleven met alle betrokken partijen, op zoek naar mogelijke oplossingen. Maar kennelijk is het voor nationale overheden onwenselijk dat de eindverantwoordelijkheid over een beslissing als deze bij ons en de uitgevers lag, en niet bij henzelf. De Nederlandse en Amerikaanse overheid kwamen tot dezelfde oplossing: exportcontrole van de manuscripten, op basis van het feit dat de NSABB deze als 'DURC' had bestempeld. Het DURC-stempel van de NSABB werd uitgelegd als dat de manuscripten een handleiding waren voor de productie van virussen die voor terreur en biologische oorlogsvoering konden wor-

den misbruikt. Dat betekende dat voor de bijeenkomsten bij de WHO en NSABB een exportvergunning voor de manuscripten en presentaties nodig was en we anders het risico zouden lopen op een lange gevangenisstraf. En voor de uiteindelijke publicaties gold dus hetzelfde.

Na de herziening van het NSABB-advies liet de Amerikaanse overheid de verplichting om een exportvergunning aan te vragen voor het manuscript van Kawaoka meteen weer vallen. In Amerika is het zo dat, tenzij onderzoek van begin af aan wordt bestempeld als *classified*, ervan uit wordt gegaan dat al het academische onderzoek zich al in het publieke domein bevindt.¹⁰ Dat lijkt me reëel, omdat van academische instellingen verwacht wordt dat ze in volledige openheid opereren, en dat er binnen onderzoeksgroepen veelvuldig wisselingen zijn van studenten en personeel, ook tussen (internationale) samenwerkingspartners. Iets geheim houden binnen een academische onderzoeksgroep is dus erg lastig, zo niet onmogelijk.

In Nederland werd echter vastgehouden aan de verplichting om voor manuscripten zoals het onze een exportvergunning aan te vragen. Daarbij beriep de overheid zich op Europese verordening EG 428/2009, een ‘communautaire regeling voor controle op de uitvoer, de overbrenging, de tussenhandel en de doorvoer van producten voor tweërlei gebruik’. Deze verordening is bedoeld om burgers te beschermen, door beperkingen op te leggen voor de export van gevaarlijke goederen (bijvoorbeeld *stealth*-technologie, ziekteverwekkers of fermentoren waarin bijvoorbeeld antrax-bacillen kunnen worden vermeerderd). Daarnaast beperkt de verordening de export van ‘technologie’, zoals bijvoorbeeld handleidingen voor het produceren van radarapparatuur of fermentoren. De verordening kent uitsluitingsclausules voor technologie met betrekking tot basaal wetenschappelijk onderzoek en informatie die al in het publieke domein is. Dergelijke clausules zijn ook opgenomen in eerdere en vergelijkbare regelingen, om de voortgang van fundamenteel wetenschappelijk on-

derzoek te waarborgen en wetenschap in het belang van volks- en diergezondheid (bijvoorbeeld voor de ontwikkeling van diagnostische tests, geneesmiddelen en vaccins) ongestoord plaats te laten vinden.

Interessant is dat, ondanks deze verordening, ik als onderzoeker natuurlijk vrij ben om te spreken over mijn onderzoeksresultaten. Vrijheid van meningsuiting, persvrijheid en academische vrijheid staan wereldwijd gelukkig nog altijd in hoog aanzien. Exportcontrole van wetenschappelijke manuscripten resulteert daarmee op zijn best in een vals gevoel van veiligheid; ik kan vijf mutaties en hun biologische effecten prima uit mijn hoofd leren en op een schoolbord krijten. Maar daarnaast zou expertcontrole wel eens in conflict kunnen zijn met de vrije informatie-stroom om gezondheid van mens en dier te beschermen. Zowel de IHR als het PIP-raamwerk van de WHO vraagt om het direct delen van virussen en informatie.¹¹ De normale wetenschappelijke gang van zaken gaat uit van continue communicatie tussen (internationaal) samenwerkende wetenschappers in het publieke domein, financiers en uitgevers in het belang van de gezondheid van mens en dier. Niet alleen met betrekking tot fundamenteel onderzoek overigens, ook toegepast wetenschappelijk onderzoek om mensen en dieren te beschermen (door diagnostiek en surveillance, of ontwikkeling van antivirale middelen en vaccins) moet zonder beperkingen door kunnen gaan. Het Engelse Huis van Afgevaardigden heeft dan ook al bij de totstandkoming van EG 428/2009 besproken dat in de uitsluitingsclausule voor basaal wetenschappelijk onderzoek de term ‘basaal’ ruim moet worden geïnterpreteerd.

Dan de beoordeling van wetenschappelijke literatuur door overheden. Hoewel de Nederlandse overheid dus graag zou zien dat ieder wetenschappelijk manuscript over gevaarlijke ziekteverwekkers van nu af aan haar wordt voorgelegd ter beoordeling, is het niet moeilijk om vast te stellen dat overheden hier niet de expertise voor hebben.

Zonder passende opleiding in de (levens-)wetenschappen is het onwaarschijnlijk dat overheidsambtenaren voldoende kennis van de ins en outs van wetenschap en wetenschappelijke publicaties hebben. De vraag is dan ook of de Nederlandse overheid niet beter het voorbeeld van de Britse en Amerikaanse collega's kan volgen en de verantwoordelijkheid voor onderzoeksgegevens en de eventuele publicatie daarvan bij de onderzoekers moet leggen, met grondige toetsing voorafgaand aan het uit te voeren onderzoek volgens de daarvoor bestaande kanalen. Die mening is het Erasmus MC gelukkig ook toegedaan, en dat heeft deze zaak dan ook aanhangig gemaakt bij de rechter, omdat de Nederlandse opstelling een enorme impact zou kunnen hebben op al het toekomstige infectieziektenonderzoek in Nederland en mogelijk ook daarbuiten.

IN RETROSPECTIEF

Terugkijkend op deze casus en de nasleep daarvan moet ik vaststellen dat ik belangrijke lessen heb geleerd. Allereerst was het cruciaal dat wij als wetenschappers niet onze individuele weg hebben bewandeld, maar de weg zoals die collectief door het griepvirusveld werd uitgestippeld. Natuurlijk hebben wij als individuele wetenschappers een sterk stempel gedrukt op de researchagenda en de onderzoeksprojecten die uiteindelijk zijn uitgevoerd, maar pas toen het volledige veld hier als collectief achter stond. Als gevolg hiervan konden wij niet als individuele *mad scientists* worden betiteld, maar waren er bovendien bij alle nationale en internationale bijeenkomsten naar aanleiding van deze casus talloze griepvirusexperts die de zaak wilden uitleggen en verdedigen. Het vrijwillig stilleggen van het onderzoek ten tijde van alle commotie en reactie van de overheden had nooit kunnen werken zonder deze collectieve steun.

Ten tweede heeft de transparantie die te allen tijde is betracht, goed uitgepakt. We hebben veel tijd gestoken in

het uitleggen van ons onderzoek nog ver voordat het eerste experiment werd gedaan. De open consultaties bij de WHO en NIAID/NIH zijn daar een voorbeeld van, maar zeker ook intern overleg met de raad van bestuur, met de functionarissen op het gebied van biologische veiligheid en met de samenwerkingspartners. Het was cruciaal dat de overheden op de hoogte waren van de voorgenomen experimenten in de vergunningsaanvraag, en betrokken waren bij de inspecties van onze faciliteiten. De voordelen van opereren in een glazen huis wogen zeker op tegen de nadelen.

Communicatie met de buitenwereld was een derde zaak van cruciaal belang. Als pers, publiek en politiek vragen stellen, moet je beschikbaar zijn om die vragen te beantwoorden, ook al kost dat veel tijd. Het is dan ook zaak om daar veel aandacht aan te besteden. In ons geval konden we niet altijd vrijuit spreken, wat onze zaak op dat moment zeker geen goed deed. Maar als uiteindelijke financiers van nagenoeg al het wetenschappelijk onderzoek moeten publiek en politiek weten waar onderzoekers mee bezig zijn – en mogen ze daar ook iets van vinden. Helaas is het lastig om op voorhand te informeren, omdat onderzoeksplannen in de regel niet zo interessant zijn als sommige resultaten.

Het is duidelijk dat wetenschappelijk onderzoek altijd grenzen zal blijven verleggen en soms antwoorden levert op vragen waar de samenleving (nog) niet klaar voor is. Zaken als deze kunnen het imago van wetenschap behoorlijk onder druk zetten. Het opereren in collectief verband, met volledige transparantie en ruimhartige communicatie, is daarbij cruciaal.

NOTEN

- 1 M. Imai, T. Watanabe, M. Hatta, S.C. Das, M. Ozawa, K. Shinya, G. Zhong, A. Hanson, H. Katsura, S. Watanabe, C. Li, E. Kawakami, S. Yamada, M. Kiso, Y. Suzuki,

- E.A. Maher, G. Neumann, Y. Kawaoka, 'Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets', *Nature* 2012-486, pp. 420-428; S. Herfst, E.J. Schrauwen, M. Linster, S. Chutinimitkul, E. de Wit, V.J. Munster, E.M. Sorrell, T.M. Bestebroer, D.F. Burke, D.J. Smith, G.F. Rimmelzwaan, A.D. Osterhaus, R.A. Fouchier, 'Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets', *Science* 2012-336, pp. 1534-1541.
- 2 M. Linster, S. van Boheemen, M. de Graaf, E.J. Schrauwen, P. Lexmond, B. Mänz, T.M. Bestebroer, J. Baumann, D. van Riel, G.F. Rimmelzwaan, A.D. Osterhaus, M. Matrosovich, R.A. Fouchier, S. Herfst, 'Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus', *Cell* 2014-157, pp. 329-39.
 - 3 C.A. Russell, J.M. Fonville, A.E. Brown, D.F. Burke, D.L. Smith, S.L. James, S. Herfst, S. van Boheemen, M. Linster, E.J. Schrauwen, L. Katzelnick, A. Mosterín, T. Kuiken, E. Maher, G. Neumann, A.D. Osterhaus, Y. Kawaoka, R.A. Fouchier, D.J. Smith, 'The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host', *Science* 2012-336, pp. 1541-1547; G. Neumann, C.A. Macken, A.I. Karasin, R.A. Fouchier, Y. Kawaoka, 'Egyptian H5N1 influenza viruses-cause for concern?', *PLoS Pathog.* 2012-8, e1002932.
 - 4 'An engineered doomsday', *New York Times*, January 8, 2012. Zie http://www.nytimes.com/2012/01/08/opinion/sunday/an-engineered-doomsday.html?_r=0.
 - 5 Report of the blue ribbon panel on influenza research. NIAID/NIH, 2006, URL: <http://www.niaid.nih.gov/topics/flu/documents/influenzablueribbonpanel2006.pdf>; WHO public health research agenda for influenza, 2009, URL: http://www.who.int/influenza/resources/research/2010_04_29_global_influenza_research_agenda_version_01_en.pdf?ua=1.

- 6 *Een gedragscode voor biosecurity. Rapport van de Werkgroep Biosecurity*, 2007. https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/een-gedragscode-voor-biosecurity/@@download/pdf_file/20071069.pdf.
- 7 H.L. Yen, A.S. Lipatov, N.A. Ilyushina, E.A. Govorkova, J. Franks, N. Yilmaz, A. Douglas, A. Hay, S. Krauss, J.E. Rehg, E. Hoffmann, R.G. Webster, 'Inefficient transmission of H5N1 influenza viruses in a ferret contact model', *J Virol*. 2007-81, pp. 6890-6898; T.R. Maines, L.M. Chen, Y. Matsuoka, H. Chen, T. Rowe, J. Ortin, A. Falcón, T.H. Nguyen, Q. Maile, E.R. Sedyaningsih, S. Harun, T.M. Tumpey, R.O. Donis, N.J. Cox, K. Subbarao, J.M. Katz, 'Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model', *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006-103, pp. 12121-12126.
- 8 Zie noot 3.
- 9 International health regulations. WHO. <http://www.who.int/ihr/en/>; Pandemic influenza preparedness (PIP) framework. WHO. <http://www.who.int/influenza/pip/en/>.
- 10 J.D. Kraemer, L.O. Gostin, 'Public Health and biosecurity. The limits of government regulation of science', *Science* 2012-335, pp. 1047-1049.
- 11 Zie noot 9.