

## Forsøgsdyr i højeste belastnings-kategori i 2021

Danmarks 3R-Center har gennem flere år haft fokus på de forsøgsdyr, som oplever de mest belastende forsøgsprocedurer for at være opdateret på området og for at diskutere mulighederne for at reducere dyrenes belastning med forsøgsudøverne.

I henhold til EU-direktivet om brug af dyr til videnskabelige formål skal dyreforsøg kategoriseres efter graden af den belastning, som dyrene (rent faktisk) oplever i forsøget (*let, moderat* eller *betydelig*). Dyr, som er bedøvet og ikke vågner af bedøvelsen i akutte forsøg, kategoriseres for sig selv (*terminale*).

Kategorien *betydelig* repræsenterer således den gruppe af dyr, der oplever den højeste belastning i forhold til, hvad dyreforsøgsloven kan tillade. Antallet af dyr anvendt i denne kategori fremgår af Tabel 1.<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Antal dyr, der i årene 2015 og 2019 er indrapporteret til Dyreforsøgstilsynet som at have oplevet betydelig belastning i dyreforsøg

Dyreart	Antal	
	2015	2019
Mus	1.387	1.746
Rotter	279	149
Kaniner	4	4
Grise	130	91
Kvæg	0	12
Zebrafisk	80	62
Andre fisk	229	2.054
<b>I alt</b>	<b>2.168</b>	<b>4.118</b>

Danmarks 3R-Center gennemførte i 2017 og 2021 en række samtaler med de brugere, der udførte de mest belastende dyreforsøg (betydelig belastning). Samtalerne fandt sted på baggrund af forsøgsdyr anvendt i henholdsvis 2015 og 2019.<sup>2</sup>

Samtalerne skulle således skabe klarhed om, hvorfor det skønnes nødvendigt at udsætte dyrene for betydelig belastning, og om der er udsigt til at forsøgene i en nær fremtid ville kunne erstattes med mindre belastende dyreforsøg eller dyrefri metoder.

I henhold til Dyreforsøgsloven skal der i forbindelse med en ansøgning om tilladelse til udføre dyreforsøg foregå en drøftelse i Rådet for Dyreforsøg af dyrenes belastning set i forhold til det videnskabelige udbytte. Danmarks 3R-Center har således afholdt samtalerne på det grundlag, at der har været en velbegrunnet og lovmedholdelig årsag til, at der er givet tilladelse til forsøgene.

<sup>1</sup> Tallene er ikke fuldt retvisende, da dyr, som dør spontant, uden at der kan stilles en diagnose, der afviser betydelig belastning, skal indberettes som at have oplevet betydelig belastning. Det drejede sig i 2019 om 228 dyr, hvilket i realiteten beskriver antallet af spontane dødsfald blandt forsøgsdyr, hvilket, det samlede antal forbrugte forsøgsdyr i Danmark taget i betragtning, ikke giver anledning til bekymring.

<sup>2</sup> Både i 2017 og i 2021 har samtaleudvalget bestået af bestyrelsesmedlemmerne Lisbeth E. Knudsen, Jan Lund Ottesen og Axel Kornerup Hansen.

Det skal yderligere bemærkes, at det har været gennemgående for samtalerne, at brugerne rapporterer om en meget grundig sagsbehandling med megen dialog frem og tilbage forud for opnåelsen af tilladelsen.

Umiddelbart kan man konstatere, at antallet af dyr i denne belastningskategori er steget fra 2015 til 2019 (se Tabel 1). Det skyldes først og fremmest en væsentlig stigning i antallet af fisk, der udsættes for betydelig belastning.

Tallene er muligvis ikke helt sammenlignelige, da et af 2015-undersøgelsens resultater var, at der konstateredes en usikkerhed omkring kategorisering af dyreforsøgene i henhold til de nye bestemmelser i direktivet. På daværende tidspunkt skønnedes denne usikkerhed dog først og fremmest at medføre, at der indrapporteredes for mange dyr i den højeste belastningskategori, fordi nogle brugere indrapporterede alle dyr under den højest tilladte kategori, uden at det enkelte dyr nødvendigvis havde oplevet den højeste belastning. I henhold til EU-direktivet skal belastningen således vurderes for hvert enkelt dyr. Det er derfor ikke rimeligt at antage, at stigningen i dyr i den højeste belastningskategori skyldes denne usikkerhed, og stigningen må derfor antages at være reel.

Samtalerne med brugerne i 2021 har også gjort det klart, at der på grund af corona-nedlukningerne vil være en kraftig nedgang i indrapportering af dyr i den højeste belastningskategori for året 2020, men denne må forventes at være af midlertidig karakter.

Brugen af dyr i den højeste belastningskategori kan inddeles i to forskellige undergrupper:

- Sygdomsmodeller for særligt lidelsesfulde tilstande i mennesker
- Lovbefalede undersøgelser med ukendt slutpunkt.

## Sygdomsmodeller for særligt lidelsesfulde tilstande i mennesker

I den sundhedsvidenskabelige forskning og lægemiddeludvikling fremkaldes sygdomme hos dyr, hvorefter udviklingsmekanismer, behandlingsformer og lignende kan studeres. Her er der i Danmark hovedsagelig tale om henholdsvis undersøgelser af invaliderende neurologiske og psykiatriske sygdomme, hvortil det mest anvendte forsøgsdyr er mus og tarmsygdomme hos for tidligt fødte børn, hvortil de mest anvendte dyr er grise.

Sygdommene kan være særdeles lidelsesfulde for patienterne, og når de induceres i forsøgsdyr, vil de være tilsvarende lidelsesfulde for dyrene. Det er 3R-centerets indtryk efter samtaler med disse brugere, at der inden brugen af sådanne modeller anvendes en lang række af både in vitro og in vivo metoder, der kraftigt reducerer behovet for dyreforsøg i den højeste belastningskategori. Dog skønner 3R-centeret også, at det i nogle tilfælde er muligt at opnå et tidligere og mere humant endepunkt for dyrene, hvis overvågningen intensiveres og raffineres, hvilket i nogle tilfælde vil kræve et udviklingsarbejde.

Mus, der anvendes som model for multipel sklerose, udgør en større del af denne gruppe i form af den såkaldte EAE-model. EAE står for Eksperimentel Autoimmun Encephalitis, hvilket fremkaldes ved at musene behandles med et stof fra de indpakninger, der ligger omkring nervecellerne. Derved vil musenes immunsystem igangsætte en reaktion imod nervesystemet, hvilket medfører

fremadskridende lammelse, der starter i forbenene og udvikler sig til også at omfatte bagbenene, hvorefter det aftager igen. Lidelsen er som sådan ikke smertefuld, men det regnes af Rådet for Dyreforsøg/Dyreforsøgstilsynet for en betydelig belastning for dyret at opleve en sådan fremadskridende lammelse. 3R-centeret har noteret sig, at ikke alle forskergrupper ansøger om tilladelse til udvikling af tilstanden til det samme niveau. Der kunne derfor ligge en udviklingsmulighed hen imod en lavere belastning, hvis forskergrupperne kunne trække på hinandens erfaringer, hvorfor 3R-centeret ønsker at bringe disse forskergrupper sammen i et tættere netværk, hvor det kan diskuteres, om man kan opnå et acceptabelt forskningsudbytte ved en lavere belastning af dyrene.

## Lovbefalede undersøgelser med ukendt slutpunkt

Internationale reguleringer (EU-direktiver, lægemiddelregistreringskrav hos lande uden for EU og lignende) kan i Danmark føre til en forpligtelse til at udføre undersøgelser på dyr, hvor effekten af det der afprøves, ikke kendes på forhånd, hvilket kan betyde, at dyrene kommer til at opleve betydelig belastning.

Nye stoffer, der efterfølgende vil kunne forekomme i vores vand-miljø, skal testes om de kan fremkalde sygdom og død hos dyr i vand-miljøet, hvilket foregår dels på fisk, der er omfattet af dyreforsøgsloven, og dels på krebsdyr, som ikke er omfattet af dyreforsøgsloven. I og med, at det kan være vanskeligt at observere tidlige symptomer på skade hos fisk, så vil der være en del fisk, der dør under sådanne undersøgelser, såfremt det undersøgte stof netop har en skadelig effekt.

Dette forstærkes af, at der er krav til sådanne forsøg om, at der skal være positive kontrolgrupper - dvs. at der parallelt skal køres forsøg med en gruppe fisk, der får et stof med en kendt skadelig effekt. Da mange af de afprøvede stoffer er ufarlige, så vil den væsentligste andel af dyr i højeste belastningskategori faktisk være at finde i disse positive kontrolgrupper.

Afklaring af ukendte infektioner hos fisk kræver podning af fiskene under eksperimentelle forhold. Også her gælder, at symptomer kan indtræde meget pludseligt, hvilke kan være svære at registrere, før fiskene dør. Der synes her at have været en væsentlig stigning i forbruget siden 2015, hvilket kan hænge sammen med, at Danmark har påtaget sig en rolle som referencelaboratorium.

Herudover er der varierende lovbefalede krav til afprøvning af toksisk-effekt fra kemiske stoffer og bivirkninger fra lægemidler, der medfører, at dyr kan ende med at opleve en belastning i den højeste kategori. Dette vil typisk være undersøgelser, der udføres på rotter. Lægemidler vil ofte være undersøgt i et langt udviklingsforløb med både in vitro og in vivo metoder, hvorfor disse undersøgelser sjældent vil resultere i voldsomme og akutte effekter, der først kommer frem ved en bivirkningsundersøgelse – i modsætning til kemiske stoffer til anden anvendelse, som ofte har en meget kortere vej til en toksikologisk-afprøvning. Da Danmark er en væsentlig større producent af lægemidler end af kemikalier, så udgør de rotter, der på denne måde oplever en betydelig belastning, en forholdsvis mindre gruppe.

3R-centeret mener, at der kan være grund til at overveje, i hvor høj grad de anvendte forsøgsdesign i disse lovbefalede afprøvninger er de mest hensigtsmæssige fra et 3R-synspunkt. Fx bør man kigge nærmere på, om alle positive kontrolgrupper er nødvendige for at kunne drage meningsfulde konklusioner.

Det er imidlertid ikke noget, der kan reguleres af hverken brugerne, Rådet for Dyreforsøg/Dyreforsøgstilsynet eller af Folketinget, da den langt overvejende del af sådanne lovbefalede krav hidrører internationale bestemmelser, hvorfor en fremtidig forbedring på dette punkt er meget afhængigt af de samtaler, som danske styrelser - fx Lægemiddelstyrelsen, Miljøstyrelsen og Fødevarestyrelsen - deltager i. 3R-centeret vil derfor holde en løbende dialog med disse for at sikre, at der foregår en gensidig orientering om dette arbejde.

Endvidere har 3R-centeret bemærket, at de fiskeanvendende forskere har forskellige metoder til at reducere brugen af fisk i den højeste belastningsgrad, hvorfor det også her skønnes hensigtsmæssigt at forsøge at bringe disse forskere sammen med henblik på at kunne trække på hinandens erfaringer.

## Samlet konklusion

Der er ikke grund til at antage, at der vil forekomme nogen større nedgang i det danske forbrug af dyr i den højeste belastningsgrad inden for en kort årrække, ligesom samtalerne med brugerne af de belastende modeller giver indtryk af, at sådanne forsøg først tillades i Danmark efter en meget grundig sagsbehandling i Dyreforsøgstilsynet og Rådet for Dyreforsøg.

3R-centeret finder det dog sandsynligt, at det vil kunne medføre en positiv effekt at bringe forskergrupper med ensartet brug af dyr sammen med henblik på erfaringsudveksling, ligesom det findes vigtigt, at der tages en samtale med de styrelser, der har mulighed for at påvirke internationale bestemmelser om afprøvninger på dyr.

Endvidere finder 3R-centeret, at det i nogle tilfælde ville være relevant at ansøge Danmarks 3R-Center - eller andre - om midler til at udvikle tiltag, der kan reducere belastningen af disse dyr. Da centeret kun har ganske begrænsede forskningsmidler, så vil en vurdering heraf naturligvis være i konkurrence med andre 3R-tiltag.