

Kort om Danmarks 3R-Center

Danmarks nye 3R-center blev oprettet 4. juni 2013 af fødevareministeren i et unikt samarbejde med både medicinalindustrien og dyreværnsorganisationer. Her vil man i fællesskab fremover sætte fokus på alternativer til dyreforsøg og på at skabe bedre forhold for forsøgsdyr.

Danmarks 3R-Center
Stationsparken 31
2600 Glostrup
7227 6900
info@3rcenter.dk
www.3rcenter.dk

ÅRSRAPPORT 2014 DANMARKS 3R-CENTER

Danmarks 3R-Center har haft et udbytterigt første år, der lover godt i forhold til fremadrettet at sætte større fokus på forsøgsdyrsvelfærd og alternativer til forsøgsdyr.

Vi har i vores første leveår koncentreret vores arbejde om at skabe et fundament for vores fremtidige arbejde i Danmark, men vi har også skabt grobund for et vidtrækkende samarbejde med en lang række internationale 3R-organisationer, hvorfor vi allerede i vores første år har skabt stor opmærksomhed omkring Danmarks 3R-Center.

Denne årsrapport vil i overensstemmelse med forretningsordenen for Danmarks 3R-center give et indtryk af 3R-området i både national og international henseende, ligesom den vil give et indblik i det arbejde, som bestyrelsen og sekretariatet har udført i 2014.

Fordi vi er et nystartet center, vil vi præsentere ophavsmændene til de 3 R'er, W.M.S. Russell og R.L. Burch, idet Danmarks 3R-Centers arbejde i høj grad hviler på deres ideer. Vi har været så heldige, at få David Morton og Michael Balls til at supplere dette afsnit med en mere personlig beretning, idet de havde et indgående kendskab til de to herrer.

FORORD

INDHOLD

1 Russell & Burch	04
Replacement, Reduction, Refinement	07
2 Danmarks 3R-Center	10
Bestyrelsen	12
Sekretariatet	15
3 Året der gik (2014)	16
Hjemmeside	18
Symposium	19
Samarbejde med udenlandske 3R-organisationer	22
Igangsættelse af forskningsprojekter	24
→ Forfinelse (refinement) af dyremodeller for smerte: Udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgssrotter i smerteforskningen	25
→ 'Den kunstige blodåre' – en model til undersøgelse af åreforkalkning hos diabetikere	26
→ Standardisering af tarmfloraen hos mus som et redskab til at formindske antallet af dyr i de enkelte forsøg	26
→ Patologiske og immunologiske konsekvenser af blodprøvetagning på mus	27
4 3R – nationalt	30
3R fra Statens side	32
3R på universiteterne	33
3R i medicinalindustrien	36
3R og dyreværnsforeninger	37
Andre tiltag	37
5 3R – internationalt	38
Verdenskongressen	38
3R i EU	41
6 Arbejdet kalder (2015)	44





1 RUSSELL & BURCH

De nationale 3R-centre hviler alle på Russells og Burchs 3R-principper om replacement (erstatning), reduction (reduktion) og refinement (forfinelse) af dyreforsøg.

I 1954 påbegyndte Universities Federation for Animal Welfare (UFAW), på initiativ af Charles Hume, en spørgeskemaundersøgelse om dyreforsøg. Forventningen var, at informationen fra denne undersøgelse kunne bidrage til forslag til forbedringer i forbindelse med forsøgsdyrsprocedurer. Til denne opgave ansatte UFAW zoolog William Russell. Ved ansættelsen nævnte Russell, at han ville have behov for en assistent.

UFAW indvilgede i dette forslag og ansatte derefter Rex Burch. Hans primære opgave var at rejse rundt i England for at foretage interviews med forskere, som udførte dyreforsøg. Burch var i øvrigt den første, som anvendte udtrykket alternativer, selv om dette ord ikke blev anvendt i resultatet af deres arbejde (bogen "The Principles of Humane Experimental Technique").

Russell skrev et brev til deltagere i undersøgelsen, hvori han introducerede projektet: *"Mr. Burch is on a fact-finding mission, and with the information we hope to be able to suggest improvements in routine methods of research"*. Burch foreslog at ændre ordet "improvements" og erstatte det med "some possible alternatives".

Både Russell og direktøren for UFAW, Charles Hume, mente dog, at dette kunne afskrække forskere i at deltage i undersøgelsen. Det endte med, at sætningen i invitationen afsluttedes med *"...to produce a review of progress in the development of humane techniques"* (1,2), hvilket således var grundstenen, hvorpå arbejdet viderebyggedes.

Det var altså UFAW medfinansieret af det amerikanske Animal Welfare Institute (AWI), som initierede og finansierede projektet, der resulterede i 3R-principperne. Ideen om de 3R opstod på et tidspunkt mellem 1955 og 1957 (3).

Efter publicering af bogen ”The Principles og Humane Experimental Technique” skete der ikke så meget mere med ideen om 3R-principperne, indtil Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME) blev stiftet i 1969, som, trods organisationens navn, havde skrevet alle 3R’er ind i formålsparagrafen. Herefter blev 3R-principperne kollektivt omtalt som alternativer.

3R-principperne havde svært med at blive anerkendt, og i 1978 konstateredes det i bogen Alternatives to Animal Experiments af D.H. Smyth, at der indtil nu ikke var fremkommet metoder, der kunne erstatte dyreforsøg, specielt til toksikologiske undersøgelser, og at det derfor var meget usandsynligt, at det ville ske i fremtiden. På den første verdenskongres om alternativer, den 14.-19. november 1993 i Baltimore, nævnte William Russell, at der trods alt var sket en del, og det var vigtigt at fokusere på en positiv tilgang til 3R-principperne (4).

Den første verdenskongres gav anledning til ideen om at arrangere et symposium, hvor både Russell og Burch kunne deltage.

Rex Burch kunne ikke længere rejse, hvorfor Michael Balls, direktør for European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), initierede en workshop i Sheringham, Burch’s bopæl, for at bringe Russell og Burch sammen igen for første gang siden 1959. 22 personer deltog. Tilsammen fremlagde de 58 forslag til at styrke alternativer til dyreforsøg (5).

Senere kom der større fokus på 3R-principperne, hvilket bl.a. resulterede i oprettelsen af ZEBET – Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments i Tyskland (1989) og The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3R) i England (2004) og Danmarks 3R-Center i 2013. De nationale 3R-centre hviler alle på Russells og Burchs 3R-principper om replacement (erstatning), reduction (reduktion) og refinement (forfinelse) af dyreforsøg.

Ideerne fra Russell og Burch lever videre i et utal af organisationer, og udviklingen på 3R-området følges nøje – eksempelvis på den seneste og niende verdenskongres om alternativer i Prag i 2014, hvor Danmarks 3R-Center

også deltog. Endvidere er principperne i dag indlejret som en del af det EU-direktiv, der danner grundlag for alle medlemsstaternes lovgivning om dyreforsøg.

Rex Burch døde i 1996 70 år gammel, og William Russel døde i 2006 81 år gammel. Begge har efterladt en tankegang, som i høj grad er aktuel (6,7)

- 1) Balls, M. (2014), Rex Leonard Burch: Humane Scientist and Gentle Man. Altern Lab Anim, 42(5): 57-9.
- 2) Balls, M. (2009), The origins and early days of the Three Rs concept. Altern Lab Anim, 37(3): 255-65.
- 3) Russell, W.M.S. (2005): The Three Rs: past, present and future. Animal Welfare, 14(4): 279-286.
- 4) Russell, W.M. (1995), The W.M.S. Russel speech at the award luncheon. The World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences: Education, Research, Testing. New York: Mary Ann Liebert Publishing, 71-80.
- 5) Balls, M., Goldberg, A.M., Fentem, J.H., Broadhead, C.L., Burch, R.L., Festing, M.F.W., Frazier, J.M., Hendriksen, C.F.M., Jennings, M., van der Kamp, M.D.O., Morton, D.B., Rowan, A.N., Russell, C., Russell, W.M.S., Spielmann, H., Stephens, M.L., Stokes, W.S., Straughan, .W., Yager, J.D., Zurlo, J. & van Zutphen, B.F.M. (1995). The Three Rs: the way forward: the report and recommendations of ECVAM Workshop 11. ATLA, 23: 838-66.
- 6) Balls, M. (1996), Rex Leonard Burch (1926-1996) Humanist Scientist, Prophet, Dreamer, Visionary. AWIC Newsletter, 7(2).
- 7) Balls, M. (2007), Professor W.M.S. Russell (1925-2006): Doyen of the Three Rs. AATEX 14 (Special Issue), 1-7.

Rex Burch døde i 1996 70 år gammel, og William Russel døde i 2006 81 år gammel. Begge har efterladt en tankegang, som i høj grad er aktuel.

Replacement, Reduction, Refinement (erstatning, reduktion, forfinelse)

Det er således William Russell og Rex Burch, som står bag konceptet om de 3 R’er, som de beskrev i det videnskabelige studie ”The Principles of Humane Experimental Technique” i 1959.

Det var den stigende anvendelse af forsøgsdyr inden for forskning, der nødvendiggjorde fokus på dyrenes velfærd og den etiske problematik i at skulle tilføre dem smerte og tilhørende stress. Ønsket om at forskningsverdenen samlet kunne følge visse retningslinjer for at reducere antallet af forsøgsdyr og mindske dyrenes lidelser blev til Russell og Burch’s 3R-koncept – Replacement, Reduction og Refinement. Nedenfor følger definitionerne på de 3R’er, som bestyrelsen i Danmarks 3R-Center har udarbejdet efter inspiration fra Russell og Burch.

REPLACEMENT (ERSTATNING)

Erstatning (replacement) betyder, at man erstatter de forsøg, hvor der eksperimenteres på levende dyr (dyr omfattet af dyreværnsloven), med forsøg, hvor der ikke anvendes hele, levende hvirveldyr. Erstatning kan således være de tilfælde, hvor der eksperimenteres på 1) celler eller isolerede organer, 2) døde hvirveldyr, 3) hvirvelløse dyr (undtagen cephalopoder), planter eller mikroorganismer, 4) syntetisk eller elektronisk materiale og 5) frivillige forsøgspersoner.

REDUCTION (REDUKTION)

Reduktion i antal dyr anvendt til at opnå en bestemt mængde viden med den fornødne præcision.

Reduktion omfatter de tilfælde, hvor der til et givet forhold i en bestemt forsøgssopstilling kan anvendes et mindre antal dyr i forhold til tidligere. Reduktion skal således altid være et mål for en nedgang i antallet af dyr, der anvendes til at producere en bestemt mængde viden, og ikke som et mål for, hvorvidt en given organisation, stat eller virksomhed samlet set har anvendt færre dyr i en given tidsperiode end i tilsvarende tidligere tidsperioder. Udvikling af dyremodeller med henblik på forøgelse af det videnskabelige udbytte af det enkelte dyr, betragtes således også som en reduktion. Reduktion kan bl.a. op-

nås ved screeninger med dyrefri modeller eller teknologier forud for dyreforsøg, ved at anvende dyr med præcis de egenskaber man er interesseret i eller ved at designe mere rationelle forsøg.

REFINEMENT (FORFINELSE)

Enhver nedsættelse i antallet af eller sværhedsgraden af belastende procedurer udført på de dyr, som det fortsat er nødvendigt at anvende.

Forfinelse repræsenterer de tilfælde, hvor den belastning, som det enkelte dyr oplever ved at blive anvendt i en bestemt forsøgstype, er mindre i forhold til tidligere gennemførsler af samme forsøgstype. Denne velfærdsforbedring kan ske både ved at forbedre de procedurer, der anvendes som en del af forsøgssopstillingen, eller ved at forbedre rammerne omkring dyret.

Som det fremgår af definitionen af forfinelse er der et overlap med reduktionsprincippet, men forfinelse retter sig i højere grad mod selve den eksperimentelle praksis frem for antallet af dyr i forhold til mængden af viden. De eksisterende metoder kan forfines mhp. at livskvaliteten øges f.eks. ved smertedækning eller bedre opstaldningsfaciliteter, der tilgodeser de forskellige dyrearters naturlige behov.

Et andet væsentligt indsatsområde for forfinelsesprincippet er de såkaldte humane endpoints, der omhandler kriterier for aflivning, afbrydelse af forsøg eller smertebehandling. Ofte kan forfinelse bestå i, at et endpoint defineres som tidlige symptomer på forgiftning eller sygdom frem for at lade forgiftningen eller sygdomsforløbet udspille sig til ende.

WMS (Bill) Russell & RL (Rex) Burch

Russell and Burch were best known to us as the authors of a book published in 1959, *The Principles of Humane Experimental Technique*. In it, among many other thoughtful ideas, the concept of inhumanity and the promise of the Three Rs were expounded.

The Three Rs have gained worldwide acceptance over the past 20-30 years, now being incorporated into all the legislation controlling the use of laboratory animals, but between 1959 and the early 1980s, neither the authors nor their book were well known. In fact, both Russell and Burch were almost completely absent from the world of animal research, as they went their separate ways after the book was published and lost contact with each other.

Bill was a sociologist, based at the University of Reading, where he stayed until he retired. He married his psychoanalyst, Claire, and his eclecticism took him in many different directions. David Morton writes, “I particularly remember when he took part in a national radio programme, Round Britain Quiz – a contest between teams from various regions in the UK, where obscure clues were given to the teams to disentangle”. Bill sang one of his answers in the operetta style of Gilbert & Sullivan. Rex, on the other hand, went on to establish his own microbiology laboratory, in Sheringham, Norfolk, UK, where, among other things, he tested the bacterial contents of seawater and Dr Scholl foot pads.

It wasn't until the early 1990s that Martin Stephens of the Humane Society of the United States (HSUS) took it upon himself to find out what had happened to them, as the HSUS wanted to establish a Russell & Burch Award in their name and he thought they should be asked for their permission.

As a result, much to their delight, they were reunited after more than 30 years, and took part in a memorable meeting in Sheringham in 1995, along with 20 or so others from various part of the world, on *The Three Rs: The Way Forward* (see Balls et al., *The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 11*. ATLA 23, 838 – 866, 1995).

Michael Balls recalls that Bill's enthusiasm was infectious, and every contact with him made one feel much

better about oneself and life in general. Bill never threw anything away. The three-story house he and Claire shared, in Reading, was packed with tens of thousands of books and thousands of box files, plus accumulations of about 15 manual typewriters and 15 vacuum cleaners.

Their papers are now held in the William and Claire Russell Archive at the University of Nottingham. As I grow older, I find that my impressions and views are more and more like Bill's, and I have a long list of things I wish I had discussed with him when I had the chance.

Rex was a very different character, but was also unique. Although he was a very gentle person, he was a very experienced scientist and it would be a mistake to consider him to be Bill's junior partner. His laboratory was in the Sheringham town hall, and, since my brother was manager of Barclays Bank, a couple of streets away, I must have walked within a few metres of Rex on hundreds of occasions, without ever noticing the nameplate on the door. Had I done so, I think both our lives would have been very different.

David Morton recalls a time in Bologna at the 4th World Congress on Alternatives in 1999, that as I was accompanying Bill back to his hotel, I suggested we had an ice cream as we passed a gelateria. I did not know that was one of his favourite treats, and 3 ice creams later we proceeded to his hotel.

By that time Rex was too frail to go conferences but when we were in Sheringham we had some interesting debates. One of which was why non-recovery experiments were not to be counted in the UK Annual Statistics. His view was that as we ate meat, there was really no need to count such experiments. The discussion revolved around the value of an animal's life, vegetarianism, zoos, companion animals and so on. As you can imagine it was interesting!

David Morton and Michael Balls

Michael Balls became a Trustee of the Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME) in 1979, and was Chairman of the Trustees from 1981 until his resignation in June 2013. In 1993, Balls became the first Head of the European Centre for the Validation of Alternative Methods. He retired from this position in 2002. Since 1995, he has been an Emeritus Professor at Nottingham University.

David Morton is an Emeritus Professor at the University of Birmingham since 2006. He is a strong advocate of the Three Rs and was a trustee of FRAME for over 15 years. He is among others a founder member of the British Veterinary Association's Ethics Committee, currently a Foundation Diplomate of the European College of Animal Welfare and Behavioural Medicine, and from the mid-nineties a member of Europe's various Animal Health and Welfare Committees.

David Morton and Michael Balls participated in the Sheringham meeting in 1995, and have both known Bill Russell and Rex Burch personally.

Bill sang one of his answers in the operetta style of Gilbert & Sullivan.





2 DANMARKS 3R-CENTER

Efter forhandlinger mellem Fødevareministeriet, lægemiddelindustrien og en række dyrevelfærdsorganisationer blev man i foråret 2013 enige om at etablere Danmarks 3R-center med en faglig bestyrelse, eget budget, forskningsmidler og et sekretariat.

Allerede i 2005 besluttede den danske regering at oprette ”Danish Consensus Platform for Alternatives to Animal Experiments” (DACOPA) under det europæiske netværk *ecopa* (*the european consensus-platform for alternatives*). Formålet med DACOPA var, at lade repræsentanter fra dyreværnsorganisationer, offentlig- og privat forskning samt myndigheder mødes for at tilstræbe konsensus om emner inden for dyreforsøg med særlig henblik på at fremme de 3R’er.

DACOPA bestod af en formand og to repræsentanter fra hver af de fire ovennævnte grupper, hvilket gav en mulighed for at erfaringsudveksle og diskutere, hvorledes man bedst muligt kunne fremme de 3R’er i Danmark og internationalt. DACOPA var dog udfordret af, at man ikke havde økonomiske midler til at iværksætte forskningsprojekter, ligesom man ikke havde sekretariatshjælp til at udføre de opgaver, man ønskede at gennemføre.

Det var ikke tilfredsstillende for interessentgrupperne, hvilket kom til udtryk i en interessentanalyse, som blev foretaget i 2011/2012 blandt alle med interesse i forsøgsdyrsområdet. Her lød det, stort set enstemmigt, at Danmark enten burde oprette et 3R-center med inspiration fra engelske NC3R (National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research) og tyske ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch am BfR) eller tilføre DACOPA tilstrækkelige økonomiske midler.

Efter forhandlinger mellem Fødevareministeriet, lægemiddelindustrien og en række dyrevelfærdsorganisationer blev man i foråret 2013 enige om at etablere Danmarks 3R-center med en faglig bestyrelse, eget budget, forskningsmidler og et sekretariat. Alternativfondet, Dyrenes Beskyttelse, Forsøgsdyrenes Værn, LEO Pharma, Lundbeck og Novo Nordisk besluttede at støtte centeret økonomisk, ligesom der fra Fødevareministeriet blev stillet drifts- og forskningsmidler til rådighed.

Bestyrelsen

D. 14. november blev det første bestyrelsesmøde igangsat af formand Christine Nellemann. De syv medlemmer af bestyrelsen er: Christine Nellemann (formand), Peter Bollen, Axel Kornerup Hansen, Lisbeth E. Knudsen, Jan Lund Ottesen, Erwin L. Roggen og Adrian Smith. Dertil er Peter Bie fra Dyreforsøgstilsynet tilknyttet bestyrelsen som observatør.

CHRISTINE NELLEMANN

Christine Nellemann (formand) er uddannet humanbiolog og har en Ph.d. fra Panum Institutet. Hun har siden været ansat i afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering i DTU Fødevareinstituttet, hvor hun nu er institutdirektør. Christines vision for 3R-området er, at vi med en integreret tilgang til brugen af cellemodeller, computermodeller og dyremodeller kan komme langt med at forudsige og genskabe effekter i mennesker.

Christine kan bidrage med den forskning og viden, de har på DTU Fødevareinstituttet inden for brug af QSAR (Quantitative structure–activity relationship modeller), et batteri af cellemodeller og avancerede dyremodeller til forudsigelse af effekter i mennesker.

Om målet for 3R-Centerets arbejde, udtaler Christine: *”Vi skal igangsætte ny forskning på området og synliggøre det arbejde, som foregår med at erstatte dyreforsøg, med at reducere antallet af dyreforsøg og med at forbedre forholdene for forsøgsdyr.”*

PETER BOLLEN

Peter Bollen er lektor og afdelingsleder på Biomedicinsk Laboratorium ved Syddansk Universitet. Peter har siden 1992 arbejdet med forsøgsdyr. Hans interesseområder er anæstesisforbedringer, samt optimering af både opstaldning af forsøgsdyr og forsøgsdyrsernæring. Sidstnævnte var også emnet for hans Ph.d.-studie.

Det er Peters vision, at han i samarbejde med den øvrige bestyrelse kan finde nye veje for at øge kendskabet til

3R-principperne i både forskningsmiljø og samfund. Peter vil desuden benytte sit internationale netværk for at skabe kontakter med henblik på vidensdeling.

Peter har desuden et mål om, at der etableres en tankegang blandt forskere, hvor dyreforsøg ikke pr. automatik tænkes ind i et planlagt forsøg. Hvis dyreforsøg er uundgåeligt, skal de mindst belastende metoder benyttes, ligesom der ikke skal anvendes flere dyr end absolut nødvendigt. Dette mål opnås bedst ved vidensdeling – en viden der bl.a. kan opnås fra de projekter, som Danmarks 3R-Center støtter økonomisk.

AXEL KORNERUP HANSEN

Axel Kornerup Hansen er dyrlæge, har en veterinær doktorgrad og er professor i forsøgsdyrvidenskab og forsøgsdyrsvelfærd på Københavns Universitet. Han forsker indenfor områderne reduction og refinement – hovedsageligt hos gnavere.

Axels vision på 3R-området er, at der kan sikres reelle forbedringer i velfærden for de dyr der anvendes i forskning og udvikling, ligesom det videnskabelige udbytte af det enkelte dyr optimeres, hvorved færre dyr er nødvendige i de enkelte forsøg.

Axel har god kontakt til forskningsverdenen og kan derfor være med til at iværksætte 3R-aktiviteter i forskningslaboratorierne. Han kan desuden bidrage til at overbevise forskere om, at brugen af færre dyr og optimerede forsøgsmetoder er i deres egen interesse.

Axel mener, at formålet med centerets arbejde er, at der igangsættes flere 3R-projekter af flere årsager. Refinement-projekter vil således øge forsøgsdyrsvelfærden, hvorved det bliver lidt sjovere at være forsøgsdyr, hvilket samtidig giver gladere forskere, idet disse skal belaste deres dyr mindre. Reduction-projekter der effektiviserer dyreforsøgene og dermed giver en højere udnyttelsesgrad af forsøgsdyrene og replacement-projekter, der kan føre til dyrefri forsøg, er også positive aspekter for forskerne.

LISBETH E. KNUDSEN

Lisbeth E. Knudsen er cand. scient. i toksikologisk biokemi, Ph.d. i biomedicin og professor i toksikologi, Københavns Universitet. Lisbeths forskning omfatter brug af in vitro cellekulturer og humant væv til dokumentation af toksikologiske mekanismer og effekter i mennesker udsat for miljøfremmede eksponeringer. Herved spares dyreforsøg. Data anvendes til forebyggelse af skadelige effekter på mennesker og indgår i myndigheders risikovurdering.

Lisbeth kan bidrage med sin meget omfattende faglige/videnskabelige erfaring indenfor 3R såvel nationalt som internationalt. Hun er p.t. præsident for *ECOPA* (European consensus platform for alternatives -www.ecopa.eu) og har været medlem af ESAC (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing – ECVAM Scientific Advisory Committee).

Lisbeth var desuden tilknyttet DACOPA (Danish Consensus Platform for Alternatives to Animal Experiments), som var forløberen for Danmarks 3R-Center.

Lisbeth ser målet for 3R-centerets arbejde sådan her: *”Jeg har visioner om at synliggøre dyre-fri undersøgelsesmetoder, formidle om 3R i Danmark til et bredere forum og igangsætte forskningsprojekter indenfor dyre-fri studier, herunder udvikle et forskeruddannelsesprogram tilknyttet de nationale forskerskoler.”*

JAN LUND OTTESEN

Jan Lund Ottesen er uddannet dyrlæge, har en Ph.d. og har beskæftiget sig med forsøgsdyr hos Novo Nordisk i mere end 25 år. Han er desuden European Veterinary Specialist in Laboratory Animal Medicine & ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine) de facto diplomat (dipECLAM).

Visionen for 3R-Centeret indbefatter for Jan, at alle arbejder efter 3R-princippet, så der kun bruges det antal dyr, der er nødvendigt for at få svar på den ønskede hypotese; at de dyr der bruges, har et så godt liv, som de kan få det i vores varetægt; og at vi gør hvad der er muligt for at benytte forskningsredskaber, der ikke indebærer brug af dyr.

Nyt center skal finde alternativ til forsøgsdyr (Berlingske Tidende 31. oktober 2013)

Fødevareminister Karen Hækkerup (S) har torsdag udpeget det hold, som skal stå i spidsen for et nyt center, som skal arbejde for at skabe bedre forhold for danske forsøgsdyr.

Fødevareministeriet oplyser, at det såkaldte 3R-center blandt andet skal udvikle alternativer til forsøgsdyr, så man kan skåne nogle af de mus, rotter, grise og andre dyr, der hvert år anvendes i forsøg i industrien. Centeret skal også finde svar på, hvordan man kan anvende så få forsøgsdyr som muligt.

Centeret er blevet til i samarbejde med medicinalindustrien og dyreværnsforeninger, og dets primære opgave bliver at sikre forsøgsdyrene bedre forhold.

Lederen af centerets bestyrelse bliver Christine Lydia Nellemann, der er seniorforsker og afdelingschef ved Danmarks Tekniske Universitet, DTU. Under sig får hun en bestyrelse på seks personer fra både universitetsverdenen og industrien. »Jeg ser frem til sammen med 3R-centret at kunne være med til at forbedre forholdene for forsøgsdyrene i Danmark og være med til at finde erstatninger til forsøg på dyr. Jeg håber også, at de resultater, som 3R-centeret opnår, kan hjælpe forsøgsdyr over hele verden,« siger Karen Hækkerup.

Jan har erfaring i at fastsætte og opnå årlige mål og udvikle strategi indenfor 3R-arbejde. Den erfaring kan være med til at sikre centeret målbare resultater med fokus på, hvilke initiativer der med størst sandsynlighed kan blive til gavn for forsøgsdyr i Danmark.

Jan ser 3R-Centerets mission som: øget samarbejde inden for 3R feltet; bedre formidling af 3R-området; øget 3R-forskning inden for områder der kan anvendes umiddelbart; dokumenterbare resultater (både på kort og langt sigt).

ERWIN L ROGGEN

Erwin L Roggen har en Ph.d. i Biokemi. Han arbejder som toksikolog på Novozymes og er desuden stifter af firmaet "3Rs Management and Consulting ApS". Erwin har knap 25 års erfaring med udviklingen af dyrefri testmetoder og godt 10 års erfaring med implementering, anvendelse og validering af disse metoder.

Erwins langsigtede vision på 3R-området er anvendelse og accept hos både industri og myndigheder af testmetoder og strategier, som er med til at sikre sundhed og sikkerhed uden brug af dyremodeller.

Erwin har et globalt netværk, som aktivt driver udvikling, overførsel og implementering af dyrefri testmetoder, samt anvendelse og validering af disse metoder hos både industrien (produktudvikling) og myndighederne (risikovurdering).

Som mål for 3R-Centerets arbejde ser Erwin centerets vigtigste mål etableringen af et miljø, hvor der først tænkes dyrefri strategier og derefter i refinement- og reduktionstrategier, når der skal testes, udvikles og markedsføres nye produkter. Nøgleordene er vidensindsamling og -deling, erfaringsudveksling og etablering af bedste 3R-praksis, kommunikation, undervisning/træning og facilitering af implementering, anvendelse og videnskabelig validering af nye metoder indenfor 3R strategierne.

ADRIAN SMITH

Adrian Smith er britisk veterinær, men har været bosat i Norge igennem de sidste 30 år. Han har arbejdet indenfor mange forskellige områder i det norske forsøgsdyrsmiljø. Siden 2007 har han virket som sekretær for Norecopa – den nationale konsensus-plattform for erstatning, reduktion og forbedring af dyreforsøg.

Adrian har opnået en stor viden om 3R-ressourcer gennem sit arbejde i miljøet, ligesom han har et godt netværk. Han har arbejdet både som forsker, repræsentant for myndighederne, ansvarlig for en dyreafdeling og som vidensformidler om alternativer, hvorfor han kan se sagen fra flere sider.

De vigtigste opgaver for 3R-Centeret er, ifølge Adrian Smith, at fremskridt på 3R-området hurtigt kommunikeres ud i både Danmark og omverdenen, ligesom den gensidige forståelse, respekt og videnudveksling mellem de forskellige interessenter skal øges. Adrian vil desuden arbejde for, at forskningsområdet tilføres flere midler.

Sekretariatet

Danmarks 3R-Centers sekretariatet fandt sin endelige form i marts 2014.

Sekretariatet udgøres dermed af:

- Sekretariatschef Tom Bengtsen (dyrlæge)
- Akademisk medarbejder Louise Bjørn Brønden (dyrlæge)*
- Formidlingsmedarbejder Rasmus Normann Nielsen (cand. mag. i historie og kommunikation)
- Studentermedhjælper Mia Vorslund-Kiær (dyrlægestuderende)

* Anne Sofie Grove (dyrlæge) er ansat i et barselsvikariat for Louise i perioden oktober 2014 til oktober 2015).

Sekretariatet kan med denne medarbejdersammensætning varetage alle dets arbejdsopgaver og dermed støtte effektivt op om bestyrelsen og dens arbejde.





3 ÅR ET DER GIK 2014

For at kunne varetage 3R-Centerets formidlingsmæssige opgaver, har det selvfølgelig været vigtigt at etablere en hjemmeside (www.3rcenter.dk)

Allerede på sit første møde i november 2013 besluttede bestyrelsen at have et højt ambitionsniveau og gennemføre minimum seks årlige møder. Bestyrelsen har i 2014 udarbejdet en vision og mission for Danmarks 3R-Center, ligesom bestyrelsen har taget initiativ til indsamling af 3R-viden, samarbejde, diskussion og informationsudveksling, identificeret støttemodtagere til forskning i de 3R'er samt fokuseret på internationalt samarbejde og koordination. Bestyrelsens indledende diskussioner resulterede i følgende vision og mission for Danmarks 3R-Center:

VISION:

- Danmark skal have et førende miljø indenfor anvendelse og formidling af de 3R'er

MISSION:

- Arbejde på at initiere anvendelige aktiviteter, der kan føre til umiddelbar implementering af de 3 R'er.
- Skabe et forum for samarbejde, diskussion, udveksling og formidling af oplysninger om 3R.
- Igangsætte konkrete forskningsprojekter og anbefale fondes allokering af midler indenfor området.

Det har i 2014 været vigtigt, at vi i Danmarks 3R-Center fik etableret et fundament, hvorfra vores arbejde har kunnet tage sit udgangspunkt.

Danmarks 3R-Center har derfor etableret en hjemmeside, hvorfra vi kan formidle nyheder med relation til 3R-området. Vi har udarbejdet en grafisk profil, der tilfører en ensartethed til vores hjemmeside, poster og tryksager. Dertil har vi afholdt et større symposium, som skal være en tilbagevendende årlig begivenhed.

Sekretariatet har desuden etableret kontakt til og besøgt flere udenlandske 3R-organisationer, hvilket har dannet grobund for et værdifuldt fremtidigt samarbejde.

Hjemmeside

For at kunne varetage 3R-Centerets formidlingsmæssige opgaver, har det selvfølgelig været vigtigt at etablere en hjemmeside (www.3rcenter.dk). Hjemmesiden er under konstant udvikling og opstår i en ny og forbedret form i løbet af 2015, idet sekretariatets kontakter med udenlandske 3R-centre har åbnet op for samarbejdsmuligheder på nettet, som vores nuværende CMS (Content Management System) og udbyder ikke kan håndtere.

Med vores nuværende hjemmeside har vi skabt en platform, hvorfra vi kan formidle nyheder. Fra sekretariatets side er vi opmærksomme på, hvad der rører sig på 3R-området rundt omkring i verden. Når vi opsnuser nyheder, som har relevans for 3R-miljøet i Danmark, lægger vi det på hjemmesiden. Det har den positive sideeffekt, at hjemmesiden fremstår aktuel og opdateret og dermed øger incitamentet for den besøgende til at besøge hjemmesiden igen.

Hjemmesiden skal med tiden fungere som samlingspunkt for 3R-forskningen i Danmark og dermed tilbyde forskere på 3R-området et site, hvor de kan holde sig opdaterede på den nyeste forskning på området, ligesom den skal være attraktiv for det udenlandske 3R-miljø, idet Danmarks 3R-Center ønsker at skabe et nyhedssite på engelsk, hvor nyheder fra alle vores samarbejdspartnere bliver samlet og dermed skaber et godt overblik over, hvad der foregår af 3R-relevans på verdensplan.

Danmarks 3R-Center arbejder på en formidlingsstrategi, der på længere sigt også skal føre til opmærksomhed om 3R-området i offentligheden. Den nye hjemmeside kommer i den henseende til at spille en væsentlig rolle, idet vi vil gøre brug af sociale medier og Mynewsdesk, ligesom den nye hjemmeside vil give os forbedrede tekniske muligheder og dermed tiltrække flere besøgende.

Når vi opsnuser nyheder, som har relevans for 3R-miljøet i Danmark, lægger vi det på hjemmesiden. Det har den positive sideeffekt, at hjemmesiden fremstår aktuel og opdateret og dermed øger incitamentet for den besøgende til at besøge hjemmesiden igen.

Symposium – program

9.00-10.00	Indskrivning og morgenmad	
10.00-10.10	Velkomst ved konferencier	Konferencier
10.10-10.30	Danmarks 3R-Center – ved bestyrelsesformanden	Christine Lydia Nelleman (Bestyrelsesformand)
10.30-10.35	Introduktion til de fire projekter, som er støttet af Danmarks 3R-Center	Konferencier
10.35-10.50	Projekt 1: Patologiske og immunologiske konsekvenser af dyreeksperimentelle standardprocedurer på mus	Dorte Bratbo Sørensen (Københavns Universitet)
10.50-11.05	Projekt 2: ”Den kunstige blodåre” – en model til undersøgelse af åreforkalkning hos diabetikere	Mette Bjerre (Aarhus Universitet)
11.05-11.35	Pause – kaffe	
11.40-11.55	Projekt 3: Forfinelse (refinement) af dyremodeller for smerte: Udvikling af metoder for at behandle smerte hos forsøgsrotter i smerteforskningen	Klas Abelson (Københavns Universitet)
12.00-12.15	Projekt 4: Standardisering af tarmfloraen hos mus som et redskab til at formindske antallet af dyr i de enkelte forsøg	Axel Kornerup Hansen (Københavns Universitet)
12.15-13.15	Frokost	
13.15-14.15	Encouraging Implementation of the Three Rs in Canada (foredraget var på engelsk)	Gilly Griffin (Canadian Council on Animal Care)
14.15-14.45	Den etiske fordring – i hverdagen	Jens Lichtenberg (Novozymes)
14.45-15.15	Pause – kaffe	
15.15-15.30	Tale fra Ministeren og uddeling af 3R-pris	Fødevareministeren
15.30-16.00	Waiving animal testing : Experience within the Cosmetic industry (foredraget er på engelsk)	Fanny Boisleve (Yves Rocher)
16.00-16.10	Tak for denne gang	Konferencier

Symposium

Danmarks 3R-Centers første symposium løb af stablen på Hotel Skt. Petri i København 2. oktober 2014. Hele 160 personer deltog i symposiet, hvilket tydeliggjorde, at et sådan arrangement havde sin berettigelse, ligesom vi i Danmarks 3R-Center tilsyneladende havde ramt rigtigt i forbindelse med både sted og program for symposiet.

Symposiets deltagere kunne nyde godt af et alsidigt program med indlagte kaffepauser og frokost, der blev benyttet flittigt til at netværke med kollegaer og fagfæller på kryds og tværs.

Symposiet blev åbnet af konferencier Peter Bollen, som er bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center.

Første indlægsholder var bestyrelsesformanden i Danmarks 3R-Center Christine Lydia Nellesmann, som gjorde rede for centerets baggrund, strategi og arbejdsopgaver. Danmarks 3R-Center uddelte forskningsmidler til fire forskningsprojekter i 2014, som hver især bidrager til at optimere forsøgsdyrsområdet inden for deres specifikke 3R-forskningsområde. De fire støttemodtagere (Dorte Bratbo Sørensen, Mette Bjerre, Klas Abelson og Axel Kornerup Hansen) præsenterede deres respektive forskningsprojekt og tydeliggjorde dermed vigtigheden af, at Danmarks 3R-Center igangsætter sådanne projekter, der kan få en stor indflydelse på forsøgsdyrsområdet.

Danmarks 3R-Center havde inviteret Gilly Griffin fra Canadian Council on Animal Care til at fortælle om hendes arbejde og erfaring med at fremme implementeringen af de 3R'er i Canada.

Næste oplægsholder var Jens Lichtenberg fra Novozymes, som fortalte om de etiske dilemmaer, en etisk komite på en dansk industrivirksomhed stilles overfor i hverdagen i forbindelse med udførsel af forsøg med dyr. Indlægget tog afsæt i K. E. Løgstrups tanker om den 'etiske fordring', hvorefter forskellige etiske holdninger (positioner) til brug af dyr til blev ridset op. Foredraget blev i øvrigt bedømt af mange, som værende det mest spændende på dagen.

Derefter skulle Danmarks 3R-Centers pris uddeles. Fødevareminister Dan Jørgensen havde takket ja til at overrække prisen, som blev tildelt Ellen Magrethe Vestergaard fra Sundhedsstyrelsen. Hun fik prisen for en vedholdende 3R-indsats inden for brug og erstatning af forsøgsdyr i forbindelse med godkendelse og overvågning af lægemidler til mennesker og dyr (regulatorisk testning) i dansk såvel som europæisk sammenhæng. En fyldt konferencesal kunne derfor klappe anerkendende af prismodtageren.

Sidste oplægsholder var Fanny Boislevé fra det franske kosmetikfirma Yves Rocher, som fortalte om kosmetikindustriens udfordringer i EU, hvor dyreforsøg i forbindelse med kosmetikprodukter ikke er tilladte.

Symposiets høje deltagerantal og deltagernes store tilfredshed med symposiet viser med al tydelighed, at der

er skabt grobund for et årligt symposium. Danmarks 3R-Center er derfor på nuværende tidspunkt (marts 2015) i gang med forberedelserne til Danmarks 3R-Centers Symposium 2015, som får et endnu mere internationalt tilsnit.

Tilfredshedsundersøgelse blandt deltagere til 3R-symposiet

Alle symposiets deltagere modtog ved deres ankomst et symposiumhæfte med dagens program og præsentationer af symposiets foredrag og foredragsholdere.

I symposiumhæftet havde vi desuden indsat et mindre spørgeskema, hvor deltagerne kunne udtrykke deres tilfredshed/utilfredshed med symposiet, ligesom de fik en mulighed for at kommentere på symposiet generelt. 75 deltagere udfyldte og afleverede skemaet, som vi herefter kunne analysere nærmere – i første omgang for at undersøge den umiddelbare tilfredshed med symposiet og siden hen for at give os information, som kan gøre Danmarks 3R-Centers symposium 2015 endnu bedre.

Vi kunne hurtigt konkludere, at symposiet havde været en stor succes for deltagerne. I spørgeskemaet blev deltageren således bedt om at give symposiet en karakter, der afspejlede deres tilfredshed med arrangementet løbende fra 1 (ikke tilfreds) til 5 (meget tilfreds), hvilket resulterede i et gennemsnitligt resultat på hele 4,3.

”For en gangs skyld var der tid til at tale med folk. Tak for en god dag”

”Alt var godt, men Gilly Griffins indlæg var interessant pga. informationer om branchens opfattelse/ forståelse af de 3R'er”

”Generelt gode indlæg. Indlæg af Mette Bjerre gav godt indtryk af muligheder for replacement”



Samarbejde med udenland- ske 3R-organisationer

Helt fra begyndelsen af forhandlingerne om etableringen af Danmarks 3R-Center var der enighed mellem Fødevareministeren, medicinalbranchen og dyrevelfærdsorganisationerne om, at centeret skulle have en klar international profil.

Danmark er et lille land med begrænsede ressourcer, hvorfor vi, i det omfang det er muligt, skal samarbejde med udenlandske 3R-centre. Det kan sikre, at vi får adgang til mere viden end ellers, hvilken kan videreformidles til danske forskere og forsøgsdyrsstalde, ligesom vi i højere grad kan sprede den viden, som Danmarks 3R-Center selv genererer til udenlandske samarbejdspartnere.

Siden centerets oprettelse har vi derfor haft fokus på at etablere kontakter til søsterorganisationer i udlandet. Sekretariatet for Danmarks 3R-Center har besøgt flere af disse organisationer, hvor samarbejdsmuligheder på tværs af grænser er blevet diskuteret.

Indledningsvis rettede fokus sig mod vores to store nabolande Tyskland og Storbritannien, som spiller en afgørende rolle på 3R-området. I Tyskland har ZEBET eksisteret i næsten 25 år. Hos ZEBET har man specialiseret sig i forskning inden for replacement, ligesom de udelukkende tildeler økonomisk støtte til replacement-projekter. Desuden har man arbejdet på at etablere databaser, hvor forskere kan få adgang til information om replacement-muligheder.

NCR3 støtter og rådgiver om forskningsprojekter og fokuserer på formidlingsaspektet til både forsøgsdyrsbrugere og borgere om alle de 3R'er. NC3R etablerer en række projekter, der skal bidrage til, at få ny viden gjort brugbar og flyttet ud i laboratorier og forsøgsdyrsstalde i hele verden. Dette er en organisation, som Danmarks 3R-Center kan lære meget af.

I Tampere i Finland ligger FICAM, der er et tilknyttet universitetet i byen. Her har man et fuldt udstyret forskningslaboratorium, hvis hovedopgave er at udvikle og validere alternativer til brug af forsøgsdyr. Man har flere lovende projekter i støbeskeen, som vi i Danmark kan få udbytte af, hvorfor sekretariatet også har besøgt FICAM og skabt grobund for et fremtidigt samarbejde.

Det gør sig også gældende for 3R-Research Foundation fra Bern i Schweiz, hvor man i et tæt samarbejde mellem universitetet, medicinalindustrien og den schweiziske stat kanaliserer meget store midler ud til forskning i de 3R'er – et bredt engagement fra alle sider, som vi heldigvis kan nikke genkendende til her i Danmark.

Vi har været så heldige, at der fra begyndelsen har været en tæt forbindelse mellem Danmarks 3R-Center og norske Norecopa. Adrian Smith, som er sekretær for Norecopa, er ligeledes bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center.

Norecopa's fokus ligger også på formidling og forskningsstøtte, men her arbejder man også med 3R-databaser, som Danmarks 3R-Center bestemt kan lade sig inspirere af. En repræsentant for Danmarks 3R-Centers sekretariat var til stede under Norecopas fagseminar og årsmøde i Oslo den 5. juni 2014.

Den svenske regering har besluttet at etablere et 3R-center i landet. Det forventes, at det svenske center for dyrevelfærd og forsøgsdyr (SCAW) placeres centralt i udviklingen, hvorfor Danmarks 3R-Center har etableret kontakt med SCAW. I Sverige har en sammenslutning af svenske universiteter desuden etableret et samarbejde kaldet Swetox, hvor man har oprettet et særligt 3R-team, der skal fokusere på udviklingen af alternativer i toksikologiske test.

I forbindelse med Danmarks 3R-Center symposium havde vi besøg af vores canadiske kollega Gilly Griffin fra Canadian Council on Animal Care (CCAC). Udover at hun bidrog med et spændende foredrag om hendes arbejde med 3R i Canada, benyttede vi chancen til at afholde et møde med Gilly for at diskutere et muligt samarbejde. CCAC minder på mange måder om både NC3R og Danmarks 3R-Center, idet centeret har fokus på både formidling, forskning og implementerbare 3R-projekter.

CCAC forbinder som noget særligt dyrevelfærd generelt med forsøgsdyrsområdet. En strategi som bliver mere og mere almindelig rundt omkring i verden. Særligt i forbindelse med forfinelse/refinement er det vigtigt, at man ved noget om, hvad dyrevelfærd egentlig er og hvordan denne viden kan komme dyrene til gode.

Det er tydeligt, at det store fokus Danmarks 3R-center fra starten har haft på internationalt samarbejde, allerede har båret frugt. I den store 3R-verden er man blevet bevidst om, at Danmarks 3R-Center eksisterer og at 3R-området prioriteres i Danmark. Vi bliver således nævnt i centrenes informationsmateriale, ligesom vi inviteres til at holde indlæg på internationale møder og konferencer.

Det har derfor været nemmere at formidle internationalt, hvilke projekter vi i Danmark har sat i gang for at styrke de 3R'er. Herved kan udenlandske forskere og 3R-centre hurtigt se, om det er noget de skal følge nærmere og om der evt. kan etableres et samarbejde om de nye ideer. Og så har vi helt sikkert kunnet undgå nogle af de begynderfejl, som andre centre har begået i opstartsfasen, hvorfor vi hurtigt har kunnet etablere et velfungerende 3R-center.

Helt i tråd med Danmarks 3R-Centers ønske om et øget internationalt samarbejde har EU-Kommissionen inviteret repræsentanter fra alle EU's 3R-centre til møde i april 2015 for at erfaringsudveksle de enkelte centre imellem.

Siden centerets oprettelse har vi derfor haft fokus på at etablere kontakter til søsterorganisationer i udlandet. Sekretariatet for Danmarks 3R-Center har besøgt flere af disse organisationer, hvor samarbejdsmuligheder på tværs af grænser er blevet diskuteret.

Igangsættelse af forskningsprojekter

En vigtig del af Danmarks 3R-Centers arbejde er at igangsætte forskningsprojekter, der kan resultere i forbedringer på dyreforsøgsområdet.

Danmarks 3R-Center modtog i foråret 2014 atten ansøgninger, hvilket resulterede i, at Fødevareministeren kunne uddele i alt 1,4 millioner kroner til fire forskningsprojekter, som bestyrelsen identificerede som værende de mest 3R-relevante projekter blandt ansøgningerne (i oktober 2014 modtog Danmarks 3R-Center 21 ansøgninger, hvoraf tre igangsættes i 2015).

De kvalificerede ansøgninger vidner om, at Danmarks 3R-Center har formået at synliggøre sig overfor forsøgsdyrsmiljøet, ligesom det bevidner forskningsmidlernes berettigelse. Ansøgningerne åbenbarer desuden et forskningsmiljø med særdeles relevante 3R-projekter, hvilket lover godt for forsøgsdyrsvelfærden i Danmark.

De fire støttemodtagere fra ansøgningsrunden i foråret er Klas Abelson (Københavns Universitet), Mette Bjerre (Aarhus Universitet), Axel Kornerup Hansen (Københavns Universitet) og Dorte Bratbo Sørensen (Københavns Universitet). Nedenfor følger en præsentation af de fire støttemodtagere og deres respektive projekt.

FORFINELSE (REFINEMENT) AF DYREMODELLER FOR SMERTE: UDVIKLING AF METODER FOR AT BEGRÆNSE SMERTE HOS FORSØGSROTTER I SMERTEFORSKNINGEN

Klas Abelson (Lektor)

Kronisk smerte i forbindelse med f.eks. inflammatoriske sygdomme eller nerveskader er et meget stort problem hos mange mennesker, og behovet for fungerende medicinsk behandling er stort. Anvendelse af dyremodeller er på nuværende tidspunkt helt nødvendigt for at kunne udvikle fungerende behandlinger mod kroniske smerter. Samtidigt er det et etisk problem at anvende dyr i denne forskning, da disse dyr ofte bliver påført en smerte, der ikke bliver behandlet, da behandlingen eventuelt kunne forstyrre de relevante parametre.

Det er helt rigtigt i mange tilfælde, f.eks. når man vil studere smerteadfærd. Men i andre tilfælde, hvor man vil studere udviklingen af de processer, der forårsager smerten og inflammationen, ville man eventuelt kunne give behandling mod smerten, hvis man finder en smertelindrende metode, der påvirker de smertevoldende processer minimalt.

I dette forskningsprojekt vil vi undersøge hvordan de parametre, som er relevante for at kunne studere hvad det sker i kroppen ved inflammatoriske sygdomme og smer-

te, egentlig påvirkes når man giver smertebehandling til dyrene. Vi vil give forskellige smertelægemidler med lille effekt på inflammation, som f.eks. buprenorfin, tramadol og gabapentin, til rotter der er model for arthritis. Der ved vil effekterne på dyrenes velfærd samt på relevante sygdomsparametre undersøges. Effekterne vil sammenlignes med dyr der ikke smertebehandles, samt med dyr der behandles med anti-inflammatoriske lægemidler.

Hypotesen er, at det i langt større udstrækning vil være muligt at smertebehandle rotter, som anvendes som modeller for inflammatorisk smerte end hvad for nuværende er tilfældet. Den viden vil kunne benyttes til at udvikle strategier for smertebehandling af disse dyremodeller. Dermed vil man kunne begrænse den smerte, dyrene bliver påført og dermed holde den på et absolut minimum. Dette vil medføre en optimeret dyrevelfærd og mindsket stress, hvilket vil medføre mindre variation mellem de enkelte dyr og dermed mere pålidelige resultater af studierne.

På sigt vil projektet være til gavn såvel for velfærden hos dyr i smerteforskning, som for patienter med kroniske smerter, der vil få adgang til effektive lægemidler mod den kroniske smerte i fremtiden.



'DEN KUNSTIGE BLODÅRE' – EN MODEL TIL UNDERSØGELSE AF ÅREFORKALKNING HOS DIABETIKERE

Mette Bjerre (Ph.d.)

Hvorfor disponerer diabetes for åreforkalkning? Jagten på det svar danner grundlag for vores forskning, der fokuserer på den af de diabetiske følgesygdomme, som rammer blodkar i hjerte og hjerne. Interessen for dette område skyldes, at dødeligheden som følge af åreforkalkning er næsten 5 gange højere hos diabetikerne end hos ikke-diabetikere. De kardiovaskulære følgesygdomme har således store konsekvenser for de mange mennesker, der rammes af diabetes.

Vores forskningsgruppe har de seneste 10 år etableret analyser til måling af biomarkører (proteiner) i blodprøver fra store grupper af patienter med akutte eller kroniske hjertesygdomme. Indtil videre har vi identificeret flere biomarkører, der kan bidrage til at forudsige, hvilke patienter der vil udvikle åreforkalkning.

Nogle af biomarkørerne er desuden direkte proportionalt relateret til det gennemsnitslige blodsukkerniveau over tid vurderet ud fra målinger af glykeret hæmoglobin (HbA1c). Vores hypotese er derfor, at blodets koncentration af de pågældende biomarkører stiger som følge af det forhøjede blodsukker og herefter via endnu ukendte mekanismer er medvirkende til forkalkning af blodårerne.

For at undersøge de cirkulerende biomarkørers påvirkning af blodårerne er vi ved at videreudvikle en cellemodel, en slags kunstig blodåre, der efterligner betingelserne inde i kroppen. På den måde får vi mulighed for detaljeret at belyse samspillet mellem blodsukkerkoncentrationen og biomarkørenes indflydelse på den signalering, der efterfølgende foregår mellem de celler, der indgår i blodkarrets væg. Modellen gør det muligt at ændre test-betingelserne således, at eksempelvis betydningen af diabetesvarighed, blodsukkerniveau eller betydningen af tidligere åreforkalkning kan belyses.

Gennem de planlagte forskningsprojekter forventes det, at vi vil opnå en mere dybdegående forståelse af de mekanismer, der ligger til grund for udviklingen af åreforkalkning hos diabetikere. Med denne viden vil der være skabt potentiale for at forbedre behandlingen og, måske endnu

vigtigere, mulighed for at forebygge diabetiske sen-komplikationer. Med udviklingen af en kunstig blodåre som model, sigter vi mod at reducere og begrænse brugen af dyremodeller i undersøgelser af mekanismerne bag åreforkalkning hos diabetikere.

STANDARDISERING AF TARMFLORAEN HOS MUS SOM ET REDSKAB TIL AT FORMINDSKE ANTALLET AF DYR I DE ENKELTE FORSØG

Axel Kornerup Hansen (Professor)

Igennem de sidste 5-10 år er det blevet stadig mere tydeligt, at sammensætningen af dyrenes tarmflora har stor betydning for, hvordan sygdomme kommer til udtryk i forsøgsmus. Jo mere forskellig dyrenes tarmflora er, jo mere uensartet reagerer de i forsøg, hvorfor flere dyr er nødvendige at anvende.

Der er derfor grund til at antage, at hvis man kan gøre tarmfloraen hos mus mere ensartet, så kan man også anvende færre mus i forsøg. Én af de sygdomsmodeller hvor man har set den mest udtalte sammenhæng, er en musemodel for børneeksem (atopisk dermatitis), hvorfor det er denne model, der arbejdes med i dette projekt. Aspektet er også relevant for andre sygdomsmodeller, såsom modeller for sukkersyge, fedme og Crohn's sygdom.

I forsøget podes mus uden tarmflora med tarmfloraen fra mus med enten en høj eller en lav gennemslagskraft af børneeksem. Det er håbet, at når man efterfølgende fremkalder børneeksem på musenes ører, så vil de mus, der har modtaget tarmfloraen fra mus med en høj gennemslagskraft af børneeksem reagere kraftigt og ensartet. I fremtiden vil man muligvis kunne fremstille mus til sådanne forsøg på denne facon og derfor anvende færre mus.

PATOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE KONSEKVENSER AF BLODPRØVETAGNING PÅ MUS

Dorte Bratbo Sørensen (Lektor)

Der anvendes årligt millioner af mus til forskning verden over og disse museforsøg indebærer ofte en eller flere blodprøveudtagninger. Alligevel mangler der studier, som sammenligner de forskellige blodprøvetagningsmetoder og deres påvirkning af musene både med hensyn til vævsskader, effekt på immunsystemet og stress hos musene.

Det overordnede formål med nærværende projekt er derfor at beskrive og sammenligne lokale og systemiske patologiske og immunologiske forandringer og niveauet af stress, som musene udsættes for ved blodprøvetagning ved forskellige metoder. Vi tester seks udvalgte metoder, nemlig retrobulbar veneplexus punktur (øjeblik), vena submandibularis punktur (kindblod), vena sublingualis punktur (tungeblod), vena saphena punktur (bagbens-blod), haleblod fra halevenen samt halespids amputation.

Alle seks teknikker udføres af trænede dyreteknikere og musene aflives efter enten 6, 10 eller 24 timer eller 2, 4, 6, 8, 10 eller 12 dage efter indgrebet. Efter aflivning udføres en komplet post mortem undersøgelse og blod, udvalgte indre organer og vævsprøver fra indstiksområdet indsamles. De patologiske forandringer, som er induceret af indgrebet samt hvor hurtigt disse skader heler, beskrives.

Til vurdering af betændelsesreaktionen (inflammationen) omkring indstiksstedet analyseres gen-ekspressionen af 15 udvalgte mediatorer for lokal, akut inflammation samt systemisk inflammation. Hertil anvendes kvantitativ PCR (Polymerase Chain Reaction) teknik. Relevante inflammationsmarkører i blodet måles med ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) teknik.

Niveauet af stresshormonet Corticosteron i serum bestemmes 6, 12 eller 24 timer efter blodprøvetagning for alle metoder. For vena sublingualis (tungeblod) anvendes Optical Projection Tomography (OPT) scanning til at konstruere et komplet tre-dimensionelt billede af fordelingen af inflammatoriske celler omkring indstiksstedet i tungen ved 6, 24 timer og 10 dage efter blodprøvetagningen.

Dette studie vil give os en sammenhængende og udførlig beskrivelse af de forskellige påvirkninger, blodprøvetagning har på forsøgsmus, og det vil kunne danne basis for en detaljeret, gennearbejdet og brugbar vejledning til udvælgelse af den optimale blodprøvetagningsmetode til et specifikt forsøg.

Igennem de sidste 5-10 år er det blevet stadig mere tydeligt, at sammensætningen af dyrenes tarmflora har stor betydning for, hvordan sygdomme kommer til udtryk i forsøgsmus.

Jo mere forskellig dyrenes tarmflora er, jo mere uensartet reagerer de i forsøg, hvorfor flere dyr er nødvendige at anvende.

Kunstig blodåre er godt nyt for forsøgsdyrene (Fødevareministeriet 24. april 2014)

Ny forskning skal forbedre forholdene for forsøgsdyr. I dag offentliggør fødevareminister Dan Jørgensen fire forskningsprojekter, der til sammen modtager 1,4 millioner kroner.

Ny forskning skal forbedre forholdene for forsøgsdyr. Derfor tildeler Fødevareministeriet nu under 3R-Centeret 1,4 mio. kr. til forskningsprojekter, der dels har fokus på at reducere lidelse hos forsøgsdyrene, dels begrænse brugen af forsøgsdyr samt udvikle alternativer til forsøg på dyr.

I et af projekterne bliver der arbejdet på at udvikle en slags kunstig blodåre, der kan fungere som et alternativ i jagten på behandlingsformer, der kan hjælpe diabetikere med åreforkalkning. Et andet projekt skal søge nye veje til i endnu højere grad at reducere smerte og lidelse hos de forsøgsdyr, der anvendes i smerteforskningen.

”Vi skal lægge os i selen for at udvikle brugbare alternativer til forsøgsdyr, der hvor det er muligt, og samtidig gøre hvad vi kan for at sikre, at de dyr, vi bruger, ikke lider unødigt. Derfor er jeg glad for, at vi med projekterne her kan bidrage til at forbedre forsøgsdyrenes vilkår,” siger Dan Jørgensen.

”Vi kommer desværre ikke helt uden om at bruge forsøgsdyr i arbejdet med at hjælpe patienter med diabetes eller andre alvorlige sygdomme, men dyrevelfærden for de forsøgsdyr, vi nødvendigvis må anvende, skal være i orden”, tilføjer Dan Jørgensen.

De to øvrige projekter vil ligeledes gavne forsøgsdyrsområdet på hver deres måde. Ét projekt skal forske i blodprøvetagningsprocedurer. Forbedringer her kan både reducere belastningen af forsøgsdyrene og give bedre forskningsresultater. Et andet projekt skal udvikle metoder til at målrette forskning i hudinfektioner, så antallet af forsøgsdyr reduceres.



4 3R NATIONALT

Forskningsgruppen opnår viden om forskellige stoffers skadelighed i et system, der bruger væv fra mennesker og derfor umiddelbart kan risikovurderes i forhold til mennesker, hvorfor det ikke er nødvendigt at ty til dyreforsøg.

For at give et godt indtryk af 3R-området i Danmark har vi taget udgangspunkt i Fødevarestyrelsens Dyreforsøgsstrategi fra 2014, idet interessenter på dyreforsøgsområdet her forholder sig til deres respektive aktiviteter og initiativer på 3R-området (interessenterne på dyreforsøgsområdet er relevante danske myndigheder (Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri; Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse; Miljøministeriet) universiteter og interesseorganisationer).

Oplysningerne fra Fødevarestyrelsens Dyreforsøgsstrategi 2014 har vi suppleret med et kig ind på nogle af bestyrelsesmedlemmernes respektive arbejdsområder, hvormed et endnu tydeligere billede af 3R-området vil tone frem.

Dyreforsøg eller ej

Lad os indledningsvis lige dvæle ved det faktum, at en verden uden brug af forsøgsdyr selvfølgelig ville være at foretrække, hvilket dog på nuværende tidspunkt (2014) er utopi. Bestyrelsen støtter den ide, at der blandt forskere etableres en tankegang, der ikke næsten pr. automatik tager udgangspunkt i et dyreforsøg, men at det i begyndelsen af en projektfase overvejes, om dyreforsøg overhovedet er den bedste løsning. Det kan selvfølgelig være svært at påvirke en indgroet vane hos forskerne, hvorfor bestyrelsesmedlem Lisbeth E. Knudsen forsøger at introducere denne nye tankegang hos studerende gennem undervisning og dermed ændre vanen med automatisk at ty til dyreforsøg hos morgendagens forskere.

Lisbeth E. Knudsens forskningsgruppe på Københavns Universiteter er i øvrigt engageret i målinger af menneskers udsættelse for skadelige miljøpåvirkninger og konsekvenserne heraf. Det undersøges bl.a., hvorvidt skadelige stoffer kan transporteres fra moder til foster. Til dette forsøg anvendes ikke dyr, men derimod moderkager fra kvinder (frivilligt doneret) og fosterceller. Forskningsgruppen opnår viden om forskellige stoffers skadelighed i et system, der bruger væv fra mennesker og derfor umiddelbart kan risikovurderes i forhold til mennesker, hvorfor det ikke er nødvendigt at ty til dyreforsøg.

3R i Danmark

I Danmark benyttedes i 2013 ca. 240.000 forsøgsdyr (mus 58 %, rotter 23 %, fisk 11 %, grise 3 %, andre 5 %). Ca. 40 institutioner/virksomheder har tilladelse til at anvende forsøgsdyr. Fødevarestyrelsens Dyreforsøgsstrategi (2014) giver, som tidligere nævnt, et godt indtryk af, hvilke tiltag interessenter på dyreforsøgsområdet gør sig på 3R-området.

I Danmark er der stor fokus på forsøgsdyrsvelfærd. Alle dyreforsøg skal godkendes af Rådet for Dyreforsøg/Dyreforsøgstilsynet og samtlige institutioner/virksomheder med en tilladelse til at anvende forsøgsdyr skal være tilknyttet et såkaldt dyrevelfærdsorgan på den institution/virksomhed, hvor forsøgene udføres. Dyrevelfærdsorganet skal overordnet set bidrage til forsøgsdyrsvelfærden. Dyrevelfærdsorganet rådgives om dyrevelfærdsmæssige anliggender af Udvalget for Forsøgsdyr og Alternativer, som arbejder for at fremme anvendelsen af principperne om de 3R'er i forbindelse med dyreforsøg (udvalget består af de samme personer, som sidder i Danmarks 3R-Centers bestyrelse).

Det er ikke kun i de virksomheder/institutioner, der benytter sig af forsøgsdyr, at der foregår en indsats på 3R-området. Også Staten og diverse interesseorganisationer bidrager på området, men indsatsen er ikke lige kraftfuld alle steder, hvorfor Danmarks 3R-Center skal styrke 3R-indsatsen generelt.

3R fra Statens side

I forbindelse med ansøgninger om tilladelse til at udføre dyreforsøg skal Rådet for Dyreforsøg overbevises om, at den viden, som kan opnås ved forsøget, ikke helt eller delvis kan opnås uden anvendelse af dyreforsøg, ligesom ansøger skal bekræfte, at der ikke er tale om allerede kendt viden. Der bliver således allerede i ansøgningsfasen foretaget forsøgsdyrsvelfærdsmæssige overvejelser.

Miljøstyrelsen er også involveret på flere fronter, idet de både er involveret i udviklingen af computermodeller mv., der ikke involverer brug af forsøgsdyr, ligesom styrelsen er engageret i 3R-området i rollen som national koordinator (sammen med DTU Fødevareinstituttet) for OECD Test Guideline Programmet.

Sidst, men ikke mindst, er det Miljøstyrelsen, som er repræsenteret i PARERE-netværket (Preliminary Assessment of Regulatory RElevance). PARERE er et nærværk af eksperter over hele Europa, der på forhånd vurderer, om nyudviklede alternativer til dyreforsøg forventes at vil kunne tages i anvendelse i stedet for levende dyr i den lovpligtige kontrol af medicin og kemikalier. På baggrund af deres vurdering kan EU-kommissionen beslutte, om man skal fortsætte arbejdet med valideringen for at undersøge, om de giver det samme eller et bedre resultat end dyreforsøget. På den måde minimeres risikoen for, at der bruges tid, penge og kræfter på at udvikle alternativer, som bagefter ikke vil blive godkendt til brug med de lovpligtige test.

The OECD Guidelines for the testing of chemicals are a collection of the most relevant internationally agreed testing methods used by governments, industry and independent laboratories to assess the safety of chemical products. They are primarily used in regulatory safety testing and subsequent chemical notification and registration. The set of Test Guidelines is updated on a regular basis to keep pace with progress in science and countries' regulatory needs. OECD-wide networks of national coordinators and national experts provide input from scientists in government, academia, and industry. OECD Test Guidelines should not be confused with data requirements, which are the prerogative of national authorities.

3R på universiteterne

På alle danske universiteter er der aktiviteter knyttet til de 3R'er. Idet en stor andel af forsøgsdyrene i Danmark benyttes af universiteterne (ca. 38 %), får 3R-indsatsen betydning for mange dyr.

Københavns Universitet, Syddansk Universitet og Danmarks Tekniske Universitet er repræsenteret i Danmarks 3R-Centers bestyrelse, af forskere der repræsenterer eliten på 3R-området, hvilket selvfølgelig giver en vis pondus til dele af disse universiteters 3R-aktiviteter, men på Aarhus Universitet, og til en vis grad på Roskilde Universitet, foregår også 3R-aktiviteter til gavn for forsøgsdyrene.

AARHUS UNIVERSITET

På Aarhus Universitet, Health (Institut for Biomedicin, Institut for Klinisk Medicin, Institut for Folkesundhed, Institut for Restmedicin, Institut for Odontologi, Skolen for Klinikassistenter, Tandplejere og Kliniske Tandteknikere) er dyreforsøg en integreret del af både forskning, udvikling og undervisning. Man er af den opfattelse, at 3R-aktiviteter gavner både dyr og forskning, hvorfor man fremadrettet vil prioritere området højt. Man har derfor indarbejdet de 3R'er i universitetets dyrevelfærdspolitik. 3R-aktiviteter er allerede igangsat, men en vægtigere indsats ligger fremadrettet.

Det skal nævnes, at Health hvert år uddeler et eller flere legater til forskere, som arbejder for at finde alternativer til dyreforsøg (pengene uddeles gennem Frøknerne Anna og Dagny Hjerrilds Fond til afskaffelse af dyreforsøg i den videnskabelige forskning).

På Aarhus Universitet, DCA (Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug), som arbejder på at øge produktivitet og husdyrvelfærd samt at reducere sygdomsrisikoen, indrager de 3R'er i den udstrækning, det er muligt. Mange af de forsøg, som de udfører, skal belyse forholdene under produktionsforhold og kræver anvendelse af levende dyr.

DANMARKS TEKNISKE UNIVERSITET (DTU)

På DTU er det særlig Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, der yder en stor indsats på 3R-området. Det er her, at Danmarks 3R-Centers bestyrelsesformand Christine Nellemann er direktør. I afdelingen arbejder ca.

70 medarbejdere med forskning, undervisning og rådgivning af industri og myndigheder indenfor toksikologi (læren om giftige stoffer og deres effekter på mennesker). I forskningen anvendes både dyreforsøg, cellemodeller, humane prøver og computermodeller, hvorfor arbejdet inkluderer alle 3R'er – dog med hovedvægt på replacement (erstatning) og reduction (reduktion).

Afdelingen har stor erfaring med replacement, idet der benyttes i omegnen af 100 computermodeller ((Q)SAR-modeller) til forudsigelse af skadelige effekter af kemikalier, hvormed mange forsøgsdyr kan udelades.

(Q)SAR computermodeller bruger kendt viden om effekter af kemiske stoffer i dyreforsøg eller celleforsøg. Ud fra allerede testede kemikaliers kemiske struktur og de fundne effekter bruges matematiske modeller til at forudsige effekter af kemiske stoffer, som man ikke har testet i et biologisk system. Både in vitro og in vivo forsøg danner dermed grundlag for computermodellerne. Det nuværende (Q)SAR batteri på Fødevareinstituttet omfatter modeller for mange effekter, herunder irritation, allergi, fosterskader, hormonforstyrrende stoffer samt kræftfremkaldende stoffer. (Q)SAR modeller indgår i højere og højere grad i undersøgelse af mekanismer ved at være modelleret til at beskrive en biologisk reaktionsvej eller aktivering af en receptor.

Afdelingen forsker desuden i brugen af cellemodeller som både replacement- og reductioniltag. Cellemodellerne bruges til forudsigelse af effekter i mennesker, til forståelse af de mekanismer, som ligger bag en skadelig effekt set i mennesker, som indledende forsøg til studier i dyreforsøg, som supplement til dyreforsøg eller som reel replacement i stedet for dyreforsøg.

På DTU er man altid opmærksomme på mulige forbedringer (refinement) af forsøgsdyrenes forhold, men refinement har mindre fokus end de andre to. Man er opmærksom på den refinementforskning, som foregår i landet for at lære nyt.

KØBENHAVNS UNIVERSITET

På Københavns Universitet investeres målrettet i at fremme implementeringen af de 3R'er i forskningen.

Københavns Universitet (Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet og Det Naturvidenskabelige Fakultet) og Region Hovedstaden samarbejder omkring dyreforsøgsfaciliteterne. Det er Afdeling for Eksperimentel Medicin (Københavns Universitet), som er ansvarlig for driften af Campusstalden, der består af dyreforsøgsfaciliteterne ved de nævnte institutioner.

Afdeling for Eksperimentel Medicin beskæftiger ca. 100 ansatte, hvoraf 5 er kliniske veterinærer, der alle arbejder aktivt for implementering af de 3R'er i samtlige forskningsprojekter, der udføres i Campusstalden.

Afdelingens forskning er bl.a. centreret omkring erstatning (replacement) af dyr til polyklonal antistofproduktion. Antistoffer er afgørende for at bekæmpe sygdomme, hvorfor produktionen er nødvendig. Når man producerer antistoffer, er det ofte kaniner og geder, der anvendes. Produktionen er belastende for dyrene, fordi de først skal injiceres med immunogen, så det ønskede antistof dannes inde i dem, og sidenhen skal udsættes for en blodtapning, hvorfra antistoffet skal oprenses. Kaniner og geder kan erstattes med høns i et stærkt reduceret antal, idet antistofferne kan tappes i rigelige mængder fra hønsenes æg, så hønsene ikke belastes af aftapningsproceduren.

På afdelingen forskes også i udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgsrotter inden for smerteforskningen (forfinelse/refinement). Denne forskning har i øvrigt modtaget støttekroner fra Danmarks 3R-Center – nemlig Klas Abelsons forskningsprojekt: Forfinelse (refinement) af dyremodeller for smerte: Udvikling af metoder for at begrænse smerte hos forsøgsrotter i smerteforskningen

Bestyrelsesmedlemmer i Danmarks 3R-Center Lisbeth E. Knudsen og Axel Kornerup Hansen er begge tilknyttet Københavns Universitetet, hvormed 3R-indsatsen på deres respektive sektioner er indiskutabel. Lisbeth E. Knudsen arbejder, som tidligere omtalt, med menneskers udsættelse for skadelige miljøpåvirkninger og konsekvenserne heraf, hvilket inkluderer føromtalte moderkager.

Axel Kornerup Hansen arbejder hovedsagelig med reduktion (reduction). I Axels forskningsgruppe arbejder man således på at ensarte bakteriesammensætningen i forsøgsmus, idet mus med en mere ensartet sammensætning giver bedre forsøgsresultater, hvorved færre forsøgsdyr er nødvendige. Axel forklarer det selv således:

”Når man køber en forsøgsmus, så køber man også 100.000.000.000.000 i mikrober, især bakterier, som dyrene har i deres tarm, på deres hud og i deres luftveje. Variation i denne bakteriesammensætning er en væsentlig årsag til, at dyrene reagerer forskelligt i forsøg, og jo mere forskelligt dyrene reagerer, jo flere skal der bruges, når der laves forsøg.”

ROSKILDE UNIVERSITET

På Roskilde Universitet udføres ikke dyreforsøg, men Institut for Natur, Systemer og Modeller er involveret i et spændende projekt med relevans for forsøgsdyrsområdet. Alternativfondet og Forsøgsdyrenes Værn, som også yder økonomisk støtte til Danmarks 3R-Center, er således bidragsydere til et Ph.d.-projekt på instituttet. Formålet med projektet er at generere viden, der kan danne baggrund for at benytte matematisk modellering til reduktion (reduction) og/eller erstatning (replacement) af dyreforsøg i bl.a. den farmaceutiske industri.

SYDDANSK UNIVERSITET

Bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center Peter Bollen er afdelingsleder af Biomedicinsk Laboratorium på Syddansk Universitet. Alle dyreforsøg på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Det Naturvidenskabelige Fakultet, Institut for Molekylærbiologi og Biokemi samt Odense Universitetshospital udføres på Biomedicinsk Laboratorium, hvorfor de 3R'er er en integreret del af arbejdet. Biomedicinsk Laboratorium har til opgave at fremskaffe, passe og pleje forsøgsdyr, assistere i forsøg og rådgive forskere i dyreforsøgsspørgsmål. På Biomedicinsk Laboratorium afvikles over 300 forskellige forskningsprojekter – inklusiv avl af genmodificerede mus. Der lægges stor vægt på rådgivning i dyreforsøgsspørgsmål – typisk anbefalinger om humane endepunkter – men også anbefaling af fremgangsmåde, bedøvelsesmetode og smertebehandling i forsøg.

Peter Bollen har særlig fokus på forbedringer af dyrenes forhold under opstaldning og anvendelse i forsøg (forfinelse/refinement). Afdelingen afprøver regelmæssig nye former for berigelse og nye forsøgsmetoder, som belaster dyrene mindre.

I de seneste fem år har der bl.a. været fokus på blodprøvetagning af mus (2014), sammenhæng mellem strøelsestype og opstaldningstæthed og indflydelse på mikroklimaet i individuelt ventilerede musebure (2012), smertefri aflivning af rotter (2011), anvendelse af hasselnødder som berigelse for rotter (2010) og etiske aspekter af anvendelse af minigrise i toksikologiske undersøgelser (2010).



Kaniner og geder kan erstattes med høns i et stærkt reduceret antal, idet antistofferne kan tappes i rigelige mængder fra hønsenes æg, så hønsene ikke belastes af aftapningsproceduren

3R i medicinalindustrien

Størstedelen af forsøgsdyrene i Danmark benyttes, som tidligere nævnt, af medicinalindustrien og universiteterne, hvorfor det er særdeles positivt, at de tre store danske medicinalvirksomheder Novo Nordisk, Lundbeck og LEO Pharma alle tre er tilskudsgivere til Danmarks 3R-Center.

Hos Novo Nordisk er man bevidst om det etiske ansvar, der påhviler en virksomhed, der benytter forsøgsdyr, hvorfor man har udviklet høje standarder for dyrevelfærd. Her anvender man kun dyr i forskning og udvikling, når der ikke findes et alternativ.

”Selvom langt den største del af de forsøgsdyr Novo Nordisk benytter kun oplever det ubehag, der er forbundet med indgift af den medicin, der skal undersøges, og de blodprøver der skal tages, så anerkender vi, at når dyr påføres menneskers sygdomme, kan dette medføre ubehag for dyrene. Derfor sørger vi for passende pleje af dyrene og afslutter forsøget så tidligt som muligt i forhold til forskningsprojektets videnskabelige formål”, forklarer Jan Ottesen.

Forfinelse/refinement spiller således en væsentlig rolle i virksomheden, idet man har stor fokus på opstaldningsforhold og pasning. Opstaldningsforholdene tager hensyn til dyrenes fysiologiske og adfærdsmæssige behov, og alle medarbejdere der arbejder med dyr, er blevet undervist i dyrevelfærd og pasning og håndtering af dyr.

Hos LEO Pharma spiller dyreforsøg en afgørende rolle i arbejdet med at vurdere nye lægemiddelkandidaters effektivitet og sikkerhed før de anvendes i mennesker – det på trods af brugen af diverse alternativer til dyreforsøg. Thomas Bertelsen, som er afdelingsleder i LEO Pharma, udtrykker sig således: *”Brugen af forsøgsdyr indebærer dog en konstant stillingtagen til etiske eller dyrevelfærdsmæssige problemstillinger, og derfor har LEO Pharma en koncernpolitik der gælder for alle medarbejdere verden over. Politikken beskriver en proaktiv tilgang til de 3 R'er og pt. arbejder vi meget med refinement af vores modeller, – en aktivitet vi også praktiserer i fællesskab med vores eksterne samarbejdspartnere.”*

Fra Lundbecks side er man konstant opmærksom på optimering af forsøgsdyrsområdet, hvilket giver Danmarks

3R-Center gode muligheder for at bidrage med 3R-forbedringer. Charlotte Büllow, som er Primary Laboratory Animal Veterinarian hos Lundbeck, udtaler sig således om virksomhedens dyreetiske politik:

”Hos Lundbeck er vi forpligtet til at udføre dyreforsøg for at kunne tilbyde patienter sikre og virkningsfulde lægemidler. Vores dyreetiske politik sikrer, at alle som arbejder med dyr, er behørigt og kontinuerligt uddannede samt at trends for anvendelse og pasning af dyr hele tiden overvåges og evalueres. Hermed sikres det, at optimering både indenfor forsøgsmodeller, opstaldning, pleje og berigelse bliver implementeret løbende. Vi stræber efter at få mest mulig viden ud af det enkelte forsøgsdyr, for at minimere forbruget, under streng hensyntagen til at dyret ikke belastes unødigt. Vi søger at erstatte forsøg hvor der anvendes dyr med alternative metoder, i det omfang det er muligt. Den årlige 3R-pris (Lundbecks 3R-pris, red.) ansporer dyrebrugerne til at forfine forsøgsmodeller og implementere alternative metoder.”

De tre dyreværnsforeninger Alternativfondet, Dyrenes Beskyttelse og Forsøgsdyrenes Værn er alle tilskudsgivere til Danmarks 3R-Center. Dyrenes Beskyttelse arbejder for øget dyrevelfærd generelt, hvorimod Alternativfondet og Forsøgsdyrenes Værn udelukkende beskæftiger sig med forsøgsdyr.

3R og dyreværnsforeninger

De tre dyreværnsforeninger Alternativfondet, Dyrenes Beskyttelse og Forsøgsdyrenes Værn er alle tilskudsgivere til Danmarks 3R-Center. Dyrenes Beskyttelse arbejder for øget dyrevelfærd generelt, hvorimod Alternativfondet og Forsøgsdyrenes Værn udelukkende beskæftiger sig med forsøgsdyr.

For Dyrenes Beskyttelse har det længe været et mål at få skabt bedre forhold for de mange forsøgsdyr, der hvert år bliver brugt i Danmark. Både så forsøgene er mindre belastende for dyrene, men i høj grad også for at udvikle alternativer til forsøgsdyr.

Dyrenes Beskyttelse anerkender, at forsøgsdyr ikke kan afskaffes helt inden for en overskuelig fremtid, hvorfor de arbejder aktivt for de 3 R'er, hvorfor indsatsen på begrænsning/reduction og forfinelse/refinement skal prioriteres i lige så høj grad som erstatning/replacement, idet man fra Dyrenes Beskyttelses side anser det som en succesparameter, at den samlede belastning af forsøgsdyr begrænses mest muligt. Dyrenes Beskyttelse har de seneste år benyttet den internationale Forsøgsdyrenes Dag (24. april) til at sætte fokus på dyreforsøgsområdet.

Alternativfondet arbejder for at fremme forskning, som ikke involverer dyreforsøg. Hvert år støtter fondet med økonomiske bidrag diverse projekter – det værende sig forskning, bidrag til konferencer og distribution af informationsmateriale. I samarbejde med en finsk og en svensk fond uddeler Alternativfondet hvert år en Nordisk Forskningspris til Alternativer til Dyreforsøg.

Forsøgsdyrenes Værn yder støtte til forskning i alternativer til dyreforsøg – herunder ved afholdelse af konferencer og seminarer om emnet. Desuden støttes konkrete projekter, hvilket bl.a. inkluderer førnævnte Ph.d. projekt på Roskilde Universitet om matematiske modellers afløsning af dyreforsøg og fremtidige muligheder på området samt projekter om brug af computersimulator til træning i bl.a. kikkertkirurgi.

Andre tiltag

CENTER FOR ANVENDT FORSØGSDYRSFORSKNING (CALAR)

Novo Nordisk, Lundbeck og LEO-Pharma er medstifter af CALAR, som er et dansk partnerskab mellem Københavns Universitet og industrien. Forskere fra universitetet og private forskningsinstitutioner arbejder sammen på projekter til forbedring af opstaldningsforhold og forsøgsprocedurer til gavn for både dyr og de mennesker, der arbejder med dyrene.

IN VITRO TOKSIKOLOGI NETVÆRKET

I Danmark finder der også et projektsamarbejde sted mellem toksikologer fra universiteter og industrien. Dette samarbejde foregår i In Vitro Toksikologi Netværket, som består af Københavns Universitet, Århus Universitet, Syddansk Universitet, DTU Fødevareinstituttet, Novozymes og Novo Nordisk.





5 3R INTERNATIONALT

”Human on a chip” er, kort fortalt, et system, der skal efterligne menneskelige organer, så man i stedet for at teste eksempelvis toksiner på forsøgsdyr, kan teste dem på de kunstige organer (replacement) og dermed i fremtiden undgå at benytte forsøgsdyr.

For at give et indtryk af den internationale udvikling har vi gjort brug af den viden, som vi har opnået i forbindelse med vores møder med en række internationale 3R-centre, ligesom vores tilstedeværelse ved 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences har givet os et indblik i den internationale udvikling på 3R-området.

Verdenskongressen

Danmarks 3R-Center deltog ved 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, hvormed sekretariat og bestyrelse fik et indblik i, hvilke trends der rører sig på 3R-området i international henseende, ligesom centeret præsenterede sig selv på både en poster og ved et foredrag. Kongressen blev i øvrigt besøgt af flere end 1.000 deltagere fra 49 nationer og indeholdt hele 891 indlæg i form af posters eller mundtlige oplæg, hvilket var hele 33 % flere indlæg end ved den forgående verdenskongres i 2011, hvilket med al tydelighed viser, at de 3R oplever en periode med momentum.

En af de helt åbenlyse trends i 3R-verdenen er begrebet ”Human on a chip”, hvilket også afspejlede sig i verdenskongressens program, der indeholdt flere indlæg om emnet. ”Human on a chip” er, kort fortalt, et system, der skal efterligne menneskelige organer, så man i stedet for at teste eksempelvis toksiner på forsøgsdyr, kan teste dem på de kunstige organer (replacement) og dermed i fremtiden undgå at benytte forsøgsdyr.

Prof. Donald Ingberg fra Howard University holdt således foredraget ”Human organs on chips as replacement for animal testing” om instituttets (Wyss Institute) arbejde på at udvikle flere end 10 menneskeorganer på ”reagensglas” (chips), som skal samles til en menneskelignende model, hvor det er muligt i real time at analysere cellers reaktion under påvirkning af lægemidler, toksiner og andre kemikalier. Hvis det lykkes at opbygge en sådan menneskelignende model, hvor ovennævnte substanser kan testes, vil det selvfølgelig have en kolossal positiv indflydelse på forsøgsdyrsantallet, hvorfor Danmarks 3R-Center følger udviklingen nøje.

Forfinelse (refinement) og dyrevelfærd var emner der fik langt større opmærksomhed sammenlignet med den forgående verdenskongres. Det blev således fremlagt, at refinement/dyrevelfærd, defineret som højere livskvalitet for det enkelte dyr, resulterer i forbedrede forsøgsresultater, hvilket i øvrigt stemmer fint overens med Danmarks 3R-Centers holdning til refinementområdet, hvor Adrian Smith eksempelvis har udtrykt sig således: *”god dyrevelfærd giver gode videnskabelige data. 3R-arbejdet er derfor en win-win situation for både forskerne og dyrene.”*

Nem adgang til databaser og artikler samt korrekt rapportering af dyreforsøg er vigtige aspekter for at udgå gentagelse af dyreforsøg og for at informere forskere om tilgængelige alternativer. Verdenskongressen gav for første gang mulighed for en større diskussion af disse aspekter. I en session blev fagtidsskrifternes mulighed for at medvirke til en styrkelse af de 3R'er diskuteret under tilstedeværelse af fire redaktører fra fire tidsskrifter.

Muligheden for at lette adgangen for forskerne til publikationerne blev diskuteret, ligesom muligheden for at samtlige artikler, hvis resultater bygger på dyreforsøg, kunne indeholde en gennemgang af selve forsøgene, hvorved forskere kunne se, om der var taget tilstrækkelig hensyn til de 3R'er eller lade sig inspirere af de korrekte dyreforsøg.

På kongressen uddeltes også en række prestigefyldte priser. Vores 3R-kollega, Tuula Heinonen fra FICAM, som Danmarks 3R-Center har afholdt møde med angående et muligt fremtidigt samarbejde, blev anerkendt med Björn Ekwall-prisen i forbindelse med hendes arbejde på at promovere og implementere alternative metoder (humancellebaserede vævs-/organmodeller) og for hendes arbejde i forbindelse med grundlæggelsen af Finnish Centre for Alternative Methods (FICAM).

På kongressen fik Danmarks 3R-Center desuden mulighed for at styrke kontakten med de mulige samarbejdspartnere, som dele af sekretariatet havde besøgt i tiden inden konferencen.

Derudover er alle EU-lande forpligtet til at fremme udviklingen indenfor de 3R'er. Her er Danmark heldigvis godt med, da vi har et velfungerende 3R-center med mange initiativer vedr. alle de 3R'er, aktive dyrevelfærdsorganer og et nationalt udvalg der støtter effektivt op om organernes arbejde.

3R i EU

Dyrevelfærd er en EU-værdi, som oven i købet er nedfældet i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde, hvilket har resulteret i et direktiv vedrørende beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål (EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål).

De 3R'er er integreret del af direktivet, idet medlemsstaterne skal sikre, at der i alle tilfælde, hvor det er muligt, i stedet for et forsøg skal anvendes en videnskabeligt tilfredsstillende metode eller forsøgsstrategi, som ikke involverer anvendelse af levende dyr (erstatning/replacement).

Bestyrelsesmedlem i Danmarks 3R-Center Erwin L. Roggen har et globalt netværk og udbredt erfaring med udvikling, overførsel og implementering af dyrefri testmetoder, samt anvendelse og validering af disse metoder hos både industrien (produktudvikling) og myndighederne (risikovurdering). Han beskriver situationen således:

”During the past two decades the European Commission and Industry have invested at least €300,000,000 in the development of animal-free testing methods and strategies. While these methods have found their way in screening and early decision-making in some industry sectors (e.g. Pharmaceutical industry), other industry sectors are struggling with implementation. In spite of the enormous investments, the contribution of these animal-free testing approaches to regulation is generally very limited.

The EPAA (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing) intends to dedicate its next 5 years mandate to the facilitation of the use of alternative methods by regulatory agencies. Hopefully, this exercise will include harmonization of the implementation of European Legislation (e.g. 2010/63/EU) by all European agencies, eventually by regulatory agencies globally.”

Medlemsstaterne skal sikre, at antallet af dyr, der anvendes til forsøg, begrænses mest muligt, uden at det tilsidesætter projektets mål (reduktion/reduction). Medlemsstaterne skal desuden sikre, at der sker forfinelse af opdræt, opstaldning og pasning og af forsøgsmetoder, således at eventuel smerte, lidelse, angst eller varigt

mén for dyrene undgås eller begrænses mest muligt (forfinelse/refinement).

Alle universiteter og virksomheder der anvender forsøgsdyr, skal have et såkaldt dyrevelfærdsorgan, der løbende skal følge udviklingen indenfor de 3R'er og støtte op om 3R-tiltag i organisationen. Organerne skal hele tiden skubbe på, så der alle steder vedbliver med at være fokus på at gøre det endnu bedre.

Samtidigt skal alle medlemslandene etablere et nationalt udvalg med eksperter, der skal hjælpe dyrevelfærdsorganerne med viden og sikre, at organerne kan dele denne viden. Desuden skal de nationale udvalg i alle lande sammen med EU-kommissionen samle deres viden og gode ideer og dele den med alle de andre lande og forsøgsdyrsbrugere.

Derudover er alle EU-lande forpligtet til at fremme udviklingen indenfor de 3R'er. Her er Danmark heldigvis godt med, da vi har et velfungerende 3R-center med mange initiativer vedr. alle de 3R'er, aktive dyrevelfærdsorganer og et nationalt udvalg der støtter effektivt op om organernes arbejde.

Alle lande i EU skal indsende dokumentation for, hvordan direktivet har manifesteret sig i det enkelte land (How do Member States facilitate the development, validation and promotion of alternative approaches at the national level?). På trods af en deadline i november 2014 er det på nuværende tidspunkt (forår 2015) blot Belgien, Danmark, England, Frankrig, Litauen, Slovakiet og Tjekkiet, der har indsendt denne dokumentation. Af disse lande kan Danmark bestemt være sin rolle bekendt – bl.a. grundet dannelsen af et 3R-center, hvilket kun England (NC3R) også kan prale med. England spiller en afgørende rolle i udbredelsen af de 3R i verden

England har en lang tradition for at støtte op om dyrevelfærd, hvilket inkluderer globale hensyn og samarbejder. NC3R har eksempelvis ladet hjemmesiden www.procedureswithcare.org.uk, som de er økonomisk ansvarlige for, oversætte til kinesisk (the website provides a series of resources to support the adoption of best practice for commonly used procedures in animal research. The focus is on rats and mice since these are the most widely used

animals. Further material will be added to expand the range of techniques and species in the future).

Fra engelsk side samarbejder man desuden med The Chinese Association for Laboratory Animal Sciences (CALAS) i arbejdet på at afholde seminarer i Beijing med fokus på at udvikle dyrevelfærdsstandarder for den etiske brug af forsøgsdyr, hvilket inkluderer en promovning for at placere de 3R'er centralt i deres forskning.

Endelig har EU-kommissionen i flere år haft et center for alternativer til dyreforsøg. Dette center er nu udvidet til at være et referencelaboratorium for et EU-samarbejde mellem mange laboratorier i mange lande, der alle arbejder på at vurdere, om nye alternativer til dyreforsøg vil være lige så gode og sikre som de gamle dyrebaserede modeller. Centeret hedder EURL-ECVAM og holder til i EU's fælles forskningscenter i Ispra nord for Milano.

Danmarks 3R-Center har også etableret et samarbejde med EURL-ECVAM, der er meget interesserede i vores store fokus på formidling og internationalt samarbejde. Deres fokus har primært været vurdering af kvaliteten af alternativer til toksikologiske test, men de vil gerne videre og sætte yderligere fokus på alle de 3R'er.

Danmarks 3R-Center har, som nævnt, besøgt NC3R i London, hvilket bekræftede os i, at NC3R er en helt afgørende aktør i 3R-verdenen og dermed en afgørende samarbejdspartner for Danmarks 3R-Center. I 2014 fremlagde NC3R dets visioner for de næste ti år (Our Vision 2015-2025), hvori de har formuleret fem indsatsområder:

1. Practice in the biosciences,
2. Procedures on animals,
3. People in the biosciences,
4. Places where animal research is carried out,
5. Policy related to animal research.

1

Førstnævnte er meget overordnet og kan opfattes som værende en paraply for de resterende. Indsatsområdet forklares således med, at man vil følge det biovidenskabelige område nøje, hvorved man kan foregribe, forstå og reagere på ændringer inden for det videnskabelige landskab. NC3R's vision (2025) tilknyttet dette indsatsområde er, at forskning og investeringer i England, ikke fører til hverken en forøgelse af antallet eller belastningen af forsøgsdyr.

2

Andet indsatsområde handler om, at der inden for dyreforsøgsområdet skabes en forståelse for, hvilke konsekvenser forsøgsprocedurer har på både dyrenes velfærd og den videnskabelige kvalitet.

Visionen er, at der i 2025 rutinemæssigt anvendes standarder, hvorfra dyrenes trivsel/mistrivsel kan aflæses, hvormed forsøgsdyrsbrugere objektivt kan vurdere den reelle belastning, dyret oplever.

3

Tredje område går ud på, at støtte individer inden for det biovidenskabelige område for at accelerere forbedringer. Visionen (2025) er, at alle videnskabsfolk forstår fordelene ved de 3R'er i forhold til deres egen forskning, ligesom at de er forpligtede til at udbrede de 3R'er.

4

Fjerde indsatsområde tager sit udgangspunkt i de virksomheder/organisationer, hvor dyreforsøgene foregår, idet de 3R'er ønskes indlejret på stederne. Visionen (2025) er, at alle disse virksomheder har nogle rammer, som støtter brugen af de 3R'er, som medfører fordele for både dyr og forskere.

5

Femte punkt omhandler politik relateret til dyreforsøg. Visionen (2015) er, at forskere, forskningsinstitutioner og de enkelte landes regulatoriske myndigheder samarbejder for at udbrede de 3R'er.

Endelig har EU-kommissionen i flere år haft et center for alternativer til dyreforsøg. Dette center er nu udvidet til at være et referencelaboratorium for et EU-samarbejde mellem mange laboratorier i mange lande, der alle arbejder på at vurdere, om nye alternativer til dyreforsøg vil være lige så gode og sikre som de gamle dyrebaserede modeller.



6 ARBEJDET KALLER

Udover centerets basisopgaver har Danmarks 3R-Center desuden igangsat udarbejdelsen af et digitalt undervisningsmateriale om 3R.

Formidling er en vægtig del af Danmarks 3R-Center, hvorfor en formidlingsindsats rettet mod potentielt kommende forskere harmonerer med centerets vision om, at Danmark opnår et førende miljø indenfor anvendelse og formidling af de 3R'er.

I 2015 vil Danmarks 3R-Center fortsætte ud af de spor, der blev lagt det første år. Danmarks 3R-Center vil således videreudvikle det internationale arbejde. Både med hensyn til vidensdeling, projektudvikling og forskning vil 3R-centre over hele verden, med fordel kunne samarbejde og drage nytte af hinandens erfaringer, viden og stærke sider. Vi regner med, at kunne etablere samarbejde med endnu flere organisationer, samtidigt med at vores allerede eksisterende netværk skal udbygges og effektiviseres.

Udover centerets basisopgaver har Danmarks 3R-Center desuden igangsat udarbejdelsen af et digitalt undervisningsmateriale om 3R. Formidling er en vægtig del af Danmarks 3R-Center, hvorfor en formidlingsindsats rettet mod potentielt kommende forskere harmonerer med centerets vision om, at Danmark opnår et førende miljø indenfor anvendelse og formidling af de 3R'er.

Undervisningsmaterialet skal benyttes på de gymnasiale uddannelser i fagene Biologi A og Bioteknologi A. På den måde kan vi introducere mulige kommende forskere for 3R, hvorved de i fremtiden er opmærksomme på forsøgsdyrsvelværd og tænker i replacement, reduction og refinement.

Materialet bliver udarbejdet af ekstern konsulent, som har erfaring med både undervisning og udarbejdelse af undervisningsmateriale. Hun er således opmærksom på didaktik, niveau, fagenes (Biologi A og Bioteknologi A) formål, pensum, formidlingsstrategi, materialeudbredelse osv., hvilket giver grobund for optimisme i forbindelse med undervisningsmaterialets kvalitet.

Materialet er klar til anvendelse fra skoleåret 2015/2016 og skal gøres tilgængelig på Danmarks 3R-Centers hjemmeside.

I 2013 benyttedes ca. 240.000 forsøgsdyr i Danmark. Antallet har i de seneste år været faldende, hvorfor Danmarks 3R-Center har besluttet at igangsætte en undersøgelse i 2015, der skal klarlægge årsagerne til dette fald.

Vi igangsætter desuden en kortlægning af kendskabet til de 3R'er på baggrund af en undersøgelse af relevante aktørers kendskab til, holdninger til og erfaringer med de 3R'er, samt holdning til brug af dyr i forsøg. Endvidere er projektets formål at undersøge, hvilke forventninger dyreforsøgsudøverne har til Danmarks 3R-Center, herunder hvordan Danmarks 3R-Center kan medvirke til at sikre vidensdeling om de 3R'er i forskerkredse.

Et særligt fokus vil være på, hvilken rolle faktorer som uddannelsesmæssig baggrund, ansættelsesforhold, virksomhedstype mv. spiller for aktørernes holdninger og praksis i forhold de 3R'er. Til sammen vil dette bidrage til at forbedre grundlaget for en yderligere implementering af de 3R'er i forhold til forsøgsdyr i Danmark, samtidig med at det vil etablere et udgangspunkt, som muliggør en fremtidig evaluering af indsatsen på området.

I 2013 benyttedes ca. 240.000 forsøgsdyr i Danmark. Antallet har i de seneste år været faldende, hvorfor Danmarks 3R-Center har besluttet at igangsætte en undersøgelse i 2015, der skal klarlægge årsagerne til dette fald.

Tekst	3R Center
Layout	Essensen®
Tryk	GP-TRYK A/S
Fotos	· Lars Bahl (side 9, 15, 21,44) · Colourbox (side 29, 43) · Novo Nordisk (side 3, 4, 10, 16, 18, 24, 30, 37) · John Post (side 35) · Peter Bollen (forsiden, 38) · Russel & Burch/Image published courtesy of Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments. www.frame.org.uk (side 9)