

3R – vejen mod færre og mere skånsomme dyreforsøg

Gennem de sidste 20-30 år er de 3 R'er blevet et globalt anerkendt begreb i forskningsverdenen og industrien. Replacement, Reduction og Refinement (3R) skal sikre, at man bruger færrest mulige forsøgsdyr, samt at de dyr der benyttes, får de bedst mulige forhold.

Udarbejdet af Aiko Sho Nielsen, freelancejournalist og lektor i biologi

Historien bag de tre 3R'er

Hvis vi skal se på, hvordan ideen om 3R opstod, skal vi en tur tilbage til 1959. Her havde zoolog og psykolog William Russel og mikrobiolog Rex Burch i nogle år arbejdet på en opgave for [The Universities Federation for Animal Welfare \(UFAW\)](#). Opgaven gik ud på, at de to forskere skulle undersøge, hvordan man kunne gøre livet bedre for forsøgsdyr.

I begyndelsen af 1900-tallet var der for alvor kommet fart på forskningen indenfor naturvidenskabelige discipliner (medicin, fysiologi, biokemi mv.). Udviklingen betød, at der blev anvendt mange flere forsøgsdyr end tidligere. Russel og Burch havde stor erfaring med laboratorieteknikker og forsøgsdyr. De samlede resultaterne af deres arbejde med det, de kaldte 'forsøgsdyrs-alternativer' i en bog: *'The Principles of Humane Experimental Technique'*. Heri beskrev de, hvordan man kunne arbejde med principperne Replacement, Reduction og Refinement (3R) og dermed mindske brugen af forsøgsdyr og gøre dyreforsøg så skånsomme som muligt. Bogen er den dag i dag et hovedværk indenfor arbejdet med forsøgsdyr.

De tre R'er kort fortalt

- **Replacement (erstatning):** Metoder hvor forsøgsdyr erstattes af ikke-følede materiale. Man kalder dem også dyrefri alternativer. Det kan f.eks. være brug af cellekulturer (også kaldet *in vitro*-metoder), matematiske modeller eller computermodeller (også kaldet *in silico*-metoder), organer eller væv taget fra dyr eller mennesker (også kaldet *ex vivo*-metoder) og mikroorganismer eller primitive parasitter. Mennesker kan på frivillig basis også erstatte forsøgsdyr (i *prækliniske* forsøg).
- **Reduction (reduktion):** Forbedring af et forsøg, der resulterer i, at færre forsøgsdyr er nødvendige for at opnå den samme mængde viden, eller større mængde viden med samme antal forsøgsdyr. Man kan for eksempel begrænse antallet af dyr til forsøget, ved at fjerne noget af den variation, der findes dyrene imellem, og som gør resultaterne svære at tolke. For at opnå dette kan man vælge dyrene efter bestemte ligheder i deres fysiologi, som er vigtige for forsøget. En reduktionsforbedring må ikke føre til dårligere dyrevelfærd.
- **Refinement (forfinelse):** Forbedringer der resulterer i, at de enkelte dyr udsættes for mindre lidelse og stress i forbindelse med forsøget. Man kan f.eks. forbedre operationsteknikker, måden hvorpå man smertebehandler eller vælge den mest skånsomme blodprøveteknik. Man kan desuden stoppe forsøget tidligere end normalt, for at dyret ikke skal belastes mere end nødvendigt (forbedring af '[humane endepunkter](#)'). Forfinelse kan også bestå i, at man forbedrer de forhold, som dyrene lever under, sådan at de bedre opfylder dyrets biologiske behov. Sociale dyr kan eksempelvis gives bedre mulighed for kontakt med artsfæller, og buret kan indrettes på en måde, så dyrene bedre kan lege, pleje sig selv og søge skjul. Når dyrepassere bruger tid på at gøre dyrene trygge, og f.eks. træner

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Niensens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.

dyrene, så de føler sig mindre stressede under forsøgene, kan det også ses som en forfinelsesforbedring.

Forsøgsdyr – et historisk tilbageblik

Men hvorfor bruge tid, kræfter og penge på forsøgsdyrs velfærd? Spørgsmålet kan virke provokerende, men går vi blot et par hundrede år tilbage, fandtes der ingen love, som beskyttede dyr. I videnskabelige kredse havde den franske filosof og naturvidenskabsforsker René Descartes' (1596-1650) teorier haft stor betydning for synet på dyr. På en tid hvor narkosen ikke var opfundet endnu, udførte han dyreforsøg, hvor han skar levende dyr op – altså uden at bedøve dem først. Descartes mente nemlig ikke, at vi havde noget moralsk ansvar overfor dyr, fordi de, ifølge ham selv, ikke havde nogen bevidsthed og derfor intet kunne føle. Ikke alle var enige med Descartes. I 1789 formulerede den engelske filosof Jeremy Bentham sit ønske om, at dyr fik rettigheder sådan her: "Spørgsmålet er ikke, kan de tænke? Heller ikke, kan de tale? Det er, kan de lide?".

I dag ved vi, at hvirveldyr (fisk, padder, krybdyr, fugle og pattedyr) har et nervesystem, som gør det muligt for dem at reagere på og føle smerte. Og resultater fra studier af bl.a. fugle og pattedyrs adfærd gør det svært at afvise, at mange dyr desuden er i stand til at føle angst, frygt, kedsomhed, glæde mv. I 1916 fik Danmark sin første Dyreværnslov. Ved flere lejligheder er denne blevet ændret og udvidet. Loven afspejler, at vi med tiden har fået større viden om og forståelse for dyr.

Et dyreetisk dilemma

I første paragraf af [Dyreværnsloven](#) står der, at: "Dyr skal behandles forsvarligt og beskyttes bedst muligt mod smerte, lidelse, angst, varigt men og væsentlig ulempe". Men når det gælder forsøgsdyr, står man i et etisk dilemma, idet den viden, som dyreforsøg kan give os, eksempelvis kan bruges til at udvikle livsvigtig medicin til både mennesker og dyr. Kaster man et blik på [Nobelprisen i medicin og fysiologi](#) gennem de seneste 105 år, har hele 91 af prismodtagerne anvendt forsøgsdyr i deres forskning. Der er ingen tvivl om, at dyreforsøg har spillet en kolossal rolle for bl.a. forståelsen af menneskekroppen, ligesom dyreforsøg har bidraget med livsvigtig viden om, hvordan forskellige kemiske stoffer, for eksempel i lægemidler, påvirker den menneskelige organisme.

Dyret som model for mennesket:

Selvom man arbejder på at udvikle dyrefri metoder - eksempelvis i undervisningen af læge- og dyrlægestuderende, samt i undersøgelserne af om stoffer i husholdningsprodukter, fødevarer og medicin er farlige, er der stadig ting, som er svære at undersøge uden at bruge forsøgsdyr. Når man bruger forsøgsdyr som model for menneskets krop, kan de give os viden om sygdomme, og hvordan indholdsstoffer i f.eks. ny medicin påvirker kroppen. Vi har endnu ingen dyrefri modeller, som fuldt ud kan efterligne hele den komplekse organisme, som dyrene (og vi selv) nu engang er. En del forskning på universiteterne kræver også forsøgsdyr, for eksempel når man vil undersøge kroppens grundlæggende funktioner.

At bruge dyr som model for mennesket har dog også sine ulemper. Godt nok er både mennesker og mange forsøgsdyr pattedyr, men helt ens er vi trods alt ikke. Det gælder bl.a. den måde, vores krop reagerer på kemiske stoffer, som vi udsættes for. Et velkendt eksempel herpå er lægemidlet [Thalidomid](#), som i 1950'erne blev solgt til gravide kvinder, som et middel mod morgenkvalme. Forinden var medicinen blevet

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Nielsens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.



Figur 1: Lægestuderende kan øve sig i mikrokirurgi på denne plasticatrap, som erstatter rotter (foto: Peter Bollen)

testet på forskellige gnavere, hvorefter det blev godkendt. Men hos kvinderne gav medicinen alvorlige fosterskader, hvilket klart viste, at mennesker var mere følsomme overfor dette lægemiddel, end de forsøgsdyr man havde anvendt. Den viden bidrog til, at man mange steder begyndte at stille større krav til tests af lægemidler på forsøgsdyr, for eksempel at der skulle laves forsøg på drægtige dyr. Omvendt kan der også være stoffer, som vi mennesker tåler bedre end visse dyrearter. Hunde, katte og papegøjer kan blive alvorligt syge af at spise chokolade. Så hvis chokolade var blevet testet på de arter, ville chokolade være blevet forbudt at spise for mennesker. Heldigvis har vi mennesker nydt chokolade, længe inden man overhovedet begyndte at tænke på at bruge forsøgsdyr. Naturligt nok er mennesket den bedste model for sig selv, og derfor kan *in vitro*- eller *ex vivo*-metoder, hvor man bruger cellekulturer og væv fra mennesker, i nogle tilfælde give et mere pålideligt resultat end dyreforsøg.

En anden ulempe ved dyreforsøg er, at de koster mange penge og er tidskrævende. Der kan desuden være mange fejlkilder ved forsøget, fordi dyrene kan have individuelle forskelle i både fysiologi og adfærd, ligesom fysiske forhold i stalden kan bidrage til et uens forsøgsforløb. Den slags forskelle kan gøre resultaterne svære at tolke.

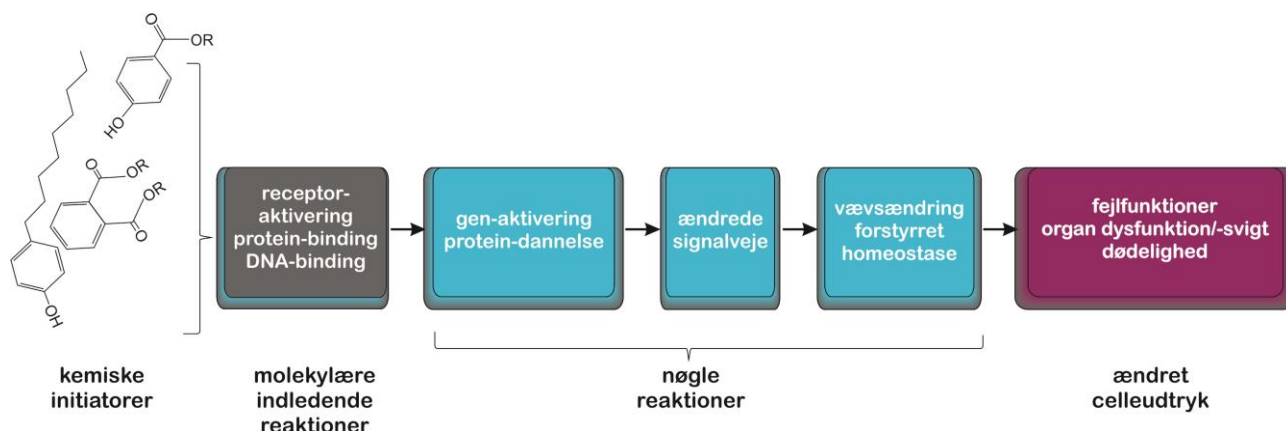
In vitro- og *ex vivo*- metoder udføres også under kontrollerede forhold i et laboratorium, kræver ikke meget plads og giver hurtigere resultater. I dag bruger man flere af disse metoder i kombination med *in silico* computermødeler som [QSARs \(Quantitative Structure-Activity Relationships\)](#), der bygger på viden om, hvordan den kemiske opbygning af et molekyle er med til at afgøre, hvordan det påvirker kroppen. QSAR's bruges blandt andet til at vurdere, om stoffer kan være skadelige for mennesker. Det sparer mange dyreforsøg.

Man er også begyndt at lave oversigter, som kan hjælpe os med at forudsige, om et kemisk stof fører til skadelige reaktioner i kroppen - eksempelvis hudallergi. Disse oversigter, som kaldes *Adverse Outcome Pathways (AOPs)*, er meget komplekse, da de kombinerer viden om en række forskellige trin i kroppens signalveje. Et vigtigt redskab er såkaldte biomarkører, som kan være bestemte celler, gener og genprodukter, enzymer og hormoner, som hver især kan findes ved specifikke processer i kroppen. Hvis

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Nielsens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.

man ved hvilke stoffer, der udløser bestemte biomarkører i kroppen, kan man forudsige, om et bestemt stof vil være skadeligt og for eksempel kan give allergi (se fig. 2).



Figur 2: Overordnet model for AOP (illustration: Jens Bøgeskov).

Rettighedsetik kontra Nytteetik:

Når man taler om forsøgsdyr, støder man ofte på synspunkter, som knytter sig til et af to forskellige etiske principper. Det ene lægger vægt på, at alle dyr har en indre værdi og dermed har rettigheder, som vi har pligt til at respektere. I yderste konsekvens betyder det, at vi ikke kan tillade os at bruge dyr til forsøg, blot fordi det kommer mennesker eller andre dyr til gode. Denne tankegang har baggrund i [Rettighedsetik](#).

Det andet synspunkt er, at dyreforsøg godt kan retfærdiggøres, hvis den lidelse, som dyrene udsættes for, samlet set opvejes af den gavn, som resultaterne gør for andre. Denne tankegang finder man i [Nytteetikken](#). Den går kort fortalt ud på, at man i samfundet skal forsøge at opnå så meget velfærd som muligt, for så mange som muligt. I ekstreme tilfælde betyder et nytteetisk synspunkt, at det kan accepteres, at nogle få individer udsættes for voldsomme lidelser, hvis det fører til, at mange flere individer derved får en bedre velfærd. Fordi det oftest er mennesker, som i første omgang nyder godt af den viden, som dyreforsøgene resulterer i, kan det være svært at se gevinsten for dyrene. Dog skal man huske, at forsøg med dyr også har givet dyrlæger meget af den viden og medicin, som de bruger til at hjælpe dyr, ligesom en lille del af den forskning som finder sted – eksempelvis i Zoologisk Have - udføres for at forstå dyrene endnu bedre, så man f.eks. bedre kan bevare arten i naturen.

Mange lægger sig nok et sted mellem Rettighedsetikkens og Nytteetikken yderpunkter og accepterer, at der udføres dyreforsøg, men kun under særlige omstændigheder. Måske lægger man vægt på, at den viden forsøgene giver os, skal gøre stor gavn, og ikke ville kunne opnås på anden måde. Og at man altid forsøger at begrænse antallet af forsøgsdyr og mindske smerte, lidelse og angst hos det enkelte forsøgsdyr. I så fald har man en holdning til dyreforsøg, som gør det naturligt, at vi i samfundet gør en indsats for at arbejde med 3R - at erstatte, reducere og forfine dyreforsøg.

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Nielsens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.

Love, regler og 3R

Lov om dyreforsøg og EU-forsøgsdyrs-direktivet:

I den danske '[Lov om Dyreforsøg](#)' og '[EU-direktivet om forsøgsdyr](#)' støder man på 3R-principper flere steder. Hvis man vil lave dyreforsøg, er det først og fremmest lovpligtigt at søge om tilladelse hos Dyreforsøgstilsynet. Som udgangspunkt får man ikke lov til at lave et dyreforsøg, hvis der findes dyrefri alternativer, som kan give samme viden (*Replacement*). Man skal bruge det mindst mulige antal dyr (*Reduction*). Samtidig skal dyrene udsættes for så lidt lidelse som muligt, bl.a. skal de om muligt bedøves under forsøg, og der skal tages hensyn til deres fysiologiske og adfærdsmæssige behov. (*Refinement*).

Der stilles også krav om, at forsøget skal være til 'væsentlig gavn', og at værdien af forsøgets resultater skal afvejes i forhold til den belastning, som dyrene skal udsættes for. Når det drejer sig om produkter, som man ønsker at teste på forsøgsdyr, kan man skelne mellem om produktet er '*nice to have*' eller '*need to have*'. Ud fra den tankegang og et mangeårigt pres fra bl.a. dyreværnsforeninger, indførte man i 2013 et totalforbud i EU mod at bruge forsøgsdyr til at [teste kosmetik](#).

Test af kemikalier og medicin

Til gengæld vedtog man i 2007 den europæiske kemikalielov [REACH](#), hvis mål det er at teste tusindvis af stoffer i husholdnings- og industriprodukter, for at undersøge om de er sundheds- eller miljøskadelige. Medmindre der findes anerkendte dyrefri alternativer, skal stofferne under REACH testes på dyr. Dette fik dyreværnsorganisationer til at frygte, at millioner af forsøgsdyr skulle lide under kemikalietestene. For at minimere brugen af forsøgsdyr kræver REACH dog, at data fra testede kemikalier gøres tilgængelige for andre der laver dyreforsøg, så der ikke udføres overflødige dyreforsøg. REACH støtter også op om, at der udvikles dyrefri metoder, og metoder som reducerer og forfiner dyreforsøg.

Når et nyt dansk lægemiddel skal godkendes, skal Sundhedsstyrelsen sikre sig, at det både fungerer efter hensigten og er sikkert at bruge. På EU-plan er det EMA (*European Medicines Agency*), som udarbejder retningslinjer for de metoder, som man skal benytte til at teste lægemidler. Fordi al medicin, før det kan godkendes og sælges, skal være afprøvet på mennesker, er det et krav, at man inden da har testet det på dyr. Dyrefri alternativer kan bl.a. bruges til at sikkerhedsteste et stof, inden man foretager et dyreforsøg. Hvis medicinen under de indledende *in vitro*-forsøg viser sig at have skadelige effekter, kan man afbryde testene, så dyreforsøget ikke er nødvendigt at udføre.

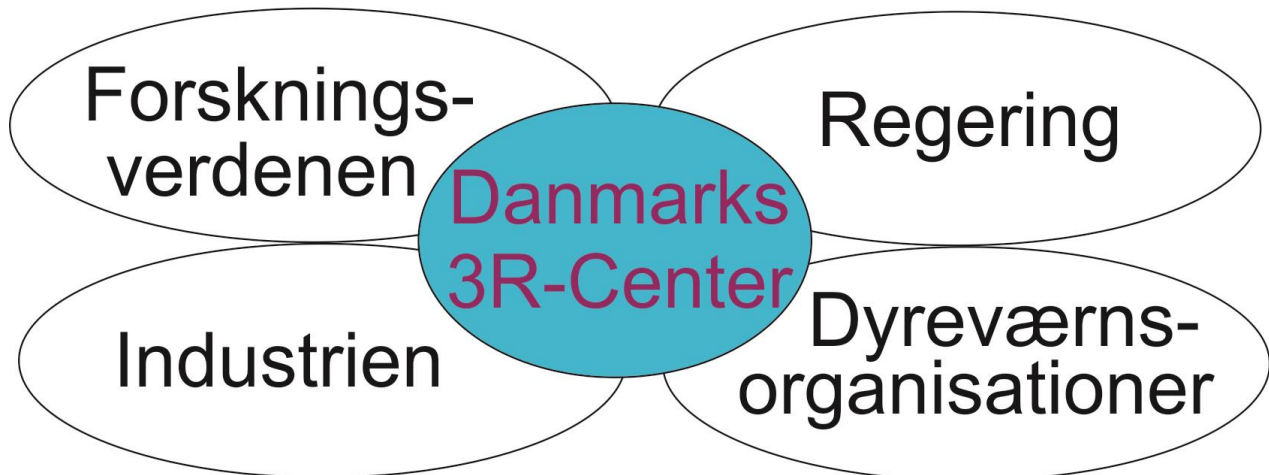
Fokus på forskning og formidling

Da dyrefri metoder på sigt kan spare os tid, penge og forsøgsdyrs liv, er både industri og myndigheder interesserede i dem. Der er dog den udfordring, at processen i at udvikle metoderne er meget tidskrævende. Før myndighederne godkender en metode, som erstatter et dyreforsøg, skal metoden først valideres. Det betyder, at man gennem forsøg bekræfter, at metoden er pålidelig i brug, og at resultaterne kan bruges i praksis, hvilket kan tage flere år. Inden da skal myndighederne selvfølgelig kende til metoden. En del store virksomheder udvikler selv 3R-metoder til egen brug. Lægemiddelindustrien har i de seneste år åbnet op for at dele denne viden med EMA (den europæiske medicinalmyndighed). På den måde kan gode 3R-metoder nemmere blive valideret af EMA, så de kan bruges rundt omkring i EU.

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Nielsens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.

Mange lande har deres eget nationale [3R-Center](#), som støtter forskning og formidler om 3R. I 2013 blev Danmarks 3R-Center skabt i et samarbejde mellem Staten (Fødevareministeriet), tre medicinalvirksomheder og tre dyreværnsforeninger. 3R-centeret har et sekretariat og en bestyrelse. Udover at formidle viden om 3R i Danmark, er en af 3R-Centerets store opgaver at støtte forskning i 3R og søge samarbejde med udenlandske. På den måde kan centeret både samle og sprede viden om 3R til borgere, universiteter, industri og myndigheder.



Figur 3: Danmarks 3R-Center spiller en central rolle i at samle og formidle viden om 3R til forskellige parter på forsøgsdyrsområdet (illustration: Jens Bøgeskov).

Tid til et fjerde R?

Russel og Burchs 3R-principper tager udgangspunkt i forsøg som allerede laves på dyr. Men som forsker kan man også vælge en anden indgangsvinkel i sit arbejde. Man står med et problem – noget man vil undersøge. Men hvad er den bedste metode til at få de ønskede data? Måske er forsøgsdyr slet ikke nødvendige i projektet. Et eksempel på dette er '[placental perfusion](#)', som er en *ex vivo*-metode, hvor man bruger kvinders moderkager til at undersøge, om forskellige stoffer kan overføres fra moder til foster under graviditeten. En sådan nyskabende tilgang, hvor man søger den bedste løsning på et problem, uden automatisk at tænke forsøgsdyr ind i løsningen fra start, er værdifuld både i forskningen og for at skåne forsøgsdyr. Måske har vi brug for at udvide vores 3R-principper med et ekstra R. Hvad dette fjerde R passende kunne kaldes, er man endnu ikke blevet enige om. - Måske har du en idé?

Ophavsretten til materialet ligger hos Danmarks 3R-Center.

Freelancejournalist Aiko Sho Nielsens navn skal fremgå ved materialet i forbindelse med enhver offentliggørelse.