

”Reduction”

Et overblik og eksempler

Ove Svendsen

Professor, direktør, dr.med., dyrlæge

Reduction

- 3 R'er
 - **R**eplacement, **R**eduction, **R**efinement
 - William Russell og Rex Burch
 - The Principles of Humane Experimental Technique
 - » UFAW, 1959

Reduction

- 3 R'er
 - Replacement, Reduction, Refinement
 - William Russell and Rex Burch
 - The Principles of Humane Experimental Technique
 - » UFAW, 1959
 - Replacement
 - "Substitution for conscious living higher animals of insentient material"
 - **Reduction**
 - **"Reduction in the number of animals used to obtain information of given amount and precision"**
 - Refinement
 - "Any decrease in the incidence or severity of inhumane procedures applied to those animals which still have to be used"

Reduction

- 3 R'er
 - Replacement, Reduction, Refinement
 - William Russell og Rex Burch
 - The Principles of Humane Experimental Technique
 - » UFAW, 1959
 - Replacement
 - ”Substitution for conscious living higher animals of insentient material”
 - Reduction
 - ”Reduction in the number of animals used to obtain information of given amount and precision”
 - Refinement
 - ”Any decrease in the incidence or severity of inhumane procedures applied to those animals which still have to be used”
- ***Der er klart områder af overlapning mellem disse tre kategorier***

Reduction/Reduktion

- Reduktion som koncept
 - ”Reduction in the number of animals used to obtain information of given amount and precision”

Reduction/Reduktion

- Reduktion som koncept
 - ”Reduction in the number of animals used to obtain information of given amount and precision”
 - Rette valg af strategi
 - Problemer med variation
 - Design og analyse af forsøg
 - Kilderne til fysiologisk variation
 - Kontrol af fænotypen
 - Kontrol af det adfærdsmæssige miljø

Reduction/Reduktion

- Reduktion som koncept
 - ”Reduction in the number of animals used to obtain information of given amount and precision”
 - Rette valg af strategi
 - Problemer med variation
 - Design og analyse af forsøg
 - Kilderne til fysiologisk variation
 - Kontrol af fænotypen
 - Kontrol af det adfærdsmæssige miljø
- Reduktion i denne præsentation
 - Simpel reduktion i antallet af dyr anvendt til forsøg

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Overordnet mål i sig selv

- ”*Reduction*” kan være et mål i sig selv
- Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg kan **ikke** være et mål i sig selv
 - Reduktion af antallet kan opnås ved **yderligere forsøgmæssig belastning** af dyrene
 - Genbruge dyrene til forskellige forsøg
 - Tage mange flere blodprøver
 - Udtage et større volumen af blod
 - I modstrid med gavnkriteriet og andre nytte-etiske, herunder dyreetiske betragtninger

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik

Årstal	1996	1999
EU	11.600.000	9.800.000
Danmark	350.180	323.444
DK i % af EU	3,0%	3,3%
Reduktion i EU		1.800.000 (16%)
Reduktion I DK		26.736 (8%)

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg
Toksikologi og sikkerhedstestning, Statistik - 1999

Område	Toksikologi m.m.	Total
EU	770.000	9.800.000
DK	17.696	323.444
EU i %	7,8 %	
DK i %	5,5 %	

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Kosmetik og toiletartikler Statistik - 1999

Område	Kosmetik m.v.	Total
EU	3.347	9.800.000
DK	14	323.444
EU i %	0,03 %	
DK i %	0,004 %	

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
<i>Mus</i>		<i>247.000</i>	<i>226.000</i>	<i>201.000</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
<i>Hunde</i>	<i>561</i>	<i>458</i>	<i>274</i>	<i>287</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
Hunde	561	458	274	287
<i>Katte</i>	<i>705</i>	<i>422</i>	<i>178</i>	<i>7</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
Hunde	561	458	274	287
Katte	705	422	178	7
<i>Kaniner</i>		<i>12.500</i>	<i>7.000</i>	<i>5.600</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
Hunde	561	458	274	287
Katte	705	422	178	7
Kaniner		12.500	7.000	5.600
<i>Aber</i>	<i>119</i>	<i>96</i>	<i>81</i>	<i>0</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
Hunde	561	458	274	287
Katte	705	422	178	7
Kaniner		12.500	7.000	5.600
Aber	119	96	81	0
<i>Grise</i>		<i>1.100</i>	<i>2.064</i>	<i>7.420</i>

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Statistik - Danmark

Årstal	1970	1980	1990	2001
Antal dyr	343.000	354.000	332.000	358.000
Mus		247.000	226.000	201.000
Hunde	561	458	274	287
Katte	705	422	178	7
Kaniner		12.500	7.000	5.600
Aber	119	96	81	0
Grise		1.100	2.064	7.420
<i>Fisk</i>			326	31.000

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Historie – Indirekte reduktion

- Dansk lægemiddelindustri

- 1980

- Ca. 140.000 dyr

- 600 medarbejdere

- 2001

- Ca. 60.000 dyr

- 6.000 medarbejdere

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Historie – Indirekte reduktion

- Dansk lægemiddelindustri
 - 1980
 - Ca. 140.000 dyr
 - 600 medarbejdere
 - 2001
 - Ca. 60.000 dyr
 - 6.000 medarbejdere
 - **Ved brug af de samme forsøgsmetoder i 2001 som i 1980 ville der blive anvendt mere end 1.5 mio. dyr**

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Historie – Indirekte reduktion

- Dansk lægemiddelindustri
 - 1980
 - Ca. 140.000 dyr
 - 600 medarbejdere
 - 2001
 - Ca. 60.000 dyr
 - 6.000 medarbejdere
 - **Ved brug af de samme dyreforsøgsmetoder i 2001 som i 1980 ville der blive anvendt mere end 1.5 mio. dyr**
 - **Indirekte reduktion**
 - **Cellebiologiske metoder**
 - **Robotmetoder**

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg
Etableret lægemiddelindustri, seneste 10 år

- Novo Nordisk
 - Ca. 2 doblet
- Lundbeck
 - Ca. 6 doblet
- Leo Pharma
 - Ca. 2 doblet

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Mange bioteknologiske lægemiddelindustrier

- Mange bioteknologiske lægemiddelindustrier etableret inden for de sidste 10 år
 - Udvikler lægemidler ved anvendelse af dyr
 - Ca. 10 nye dyrestalde inden for de senere år

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Refinement og skånsomme endepunkter

- Hudsensibilisering (allergitest)
 - Konventionel metode
 - Marsvin (GPM-test, OECD guideline nr. 406)
 - 15 marsvin per test (hvis tvivl 30 marsvin)
 - » Væsentlig belastning
 - Alternativ metode
 - Mus (LLN assay, OECD guideline nr. 429)
 - 25 mus
 - » **Meget ringe belastning**

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Refinement og skånsomme endepunkter

- Hudsensibilisering (allergitest)
 - Konventionel metode
 - Marsvin (GPM-test, OECD guideline nr. 406)
 - 15 marsvin per test (hvis tvivl 30 marsvin)
 - » Væsentlig belastning
 - Alternativ metode
 - Mus (LLN assay, OECD guideline nr. 429)
 - 25 mus
 - » **Meget ringe belastning**
- **Konsekvens**
 - **Flere dyr**

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Refinement og skånsomme endepunkter

- Blodprøver

- Tidligere op til 10 blodprøver fra en rotte på én dag
- Nu maksimalt 4 blodprøver fra en rotte på én dag

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Refinement og skånsomme endepunkter

- **Blodprøver**

- Tidligere op til 10 blodprøver fra en rotte på én dag
- Nu maksimalt 4 blodprøver fra en rotte på én dag

- **Konsekvens**

- **2.5 gange så mange dyr eller 250 % flere dyr til det samme forsøg**

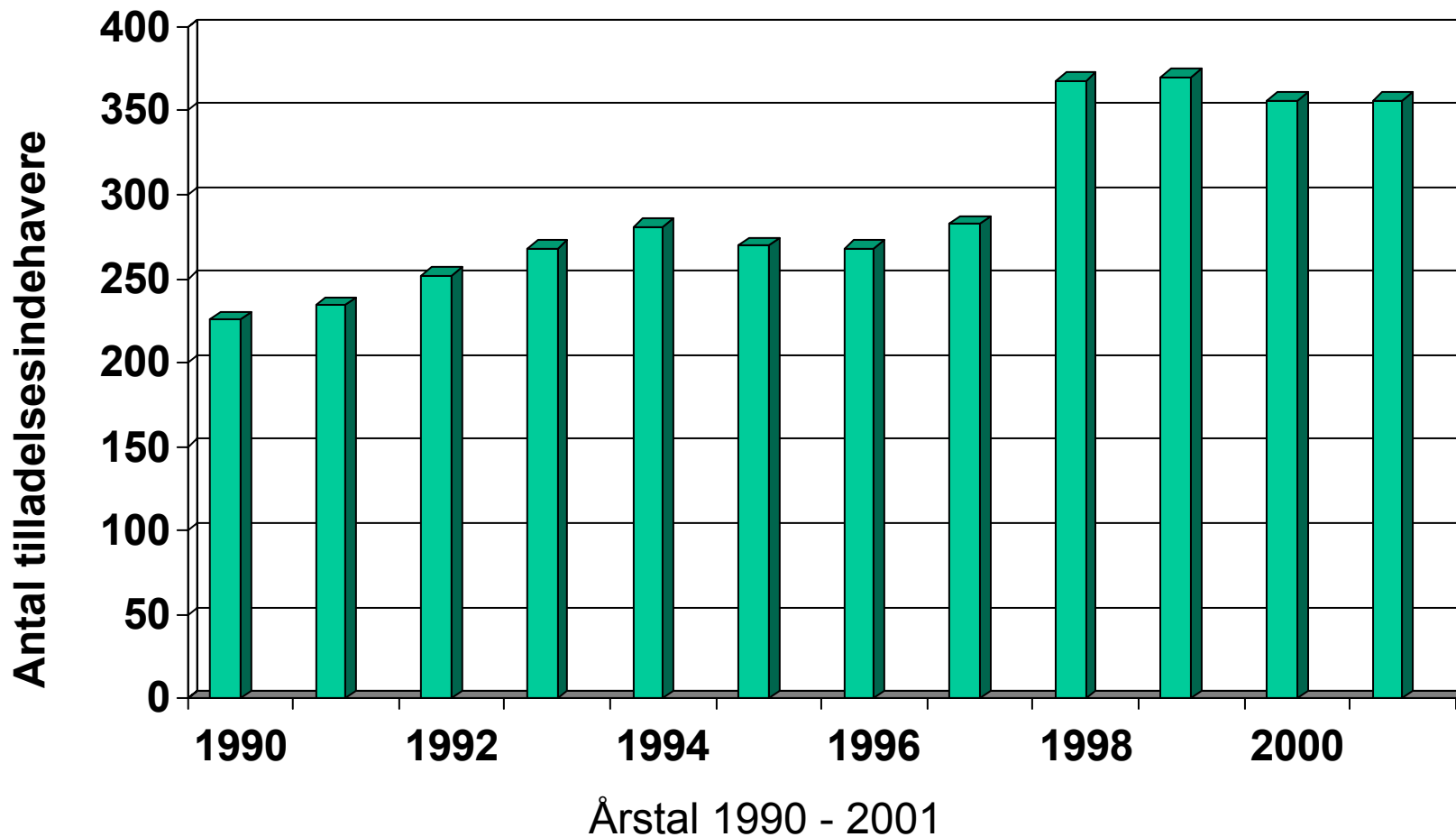
Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Refinement og skånsomme endepunkter

- Produktion af antistoffer i kaniner
 - Nedsætte anvendelsesperioden fra 2 til 1 år
 - Dobbelt så mange kaniner
 - Øge anvendelsesperioden fra 2 til 4 år
 - Halvt så mange kaniner

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Tilladelsesindehavere



Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg
Belastende metoder – akut giftighed

Årstal	LD ₅₀ LC ₅₀	Andre dødelige metoder	Ikke dødelige metoder
1996	169	3583	4474
1998	0	1829	4683
2000	0	192	2890
2001	0	176	4249 *

* Mange fisk

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg
Belastende metoder – øjenirritation,
hudirritation, hudallergi

Årstal	Øjenirritation	Hudirritation	Hudallergi
1996	79	255	2.259
1998	27	231	1.902
2000	3	1.177 *	2.038
2001	3	18	1.275

* Mange mus

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Alternative metoder

- Testning for hudætsning i kaniner
 - Rotte hud TER metode (2000 i EU)
 - TER = Transcutan Elektrisk Stimulation
 - Menneske hud model
 - Rekonstrueret kunstig hud (EU 2000)
- Testning for fototoksicitet
 - *In vitro* 3T3 NRU test
 - Påviser fototoksisk potentiale

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Alternative metoder

- Testning for hudætsning i kaniner
 - Rotte hud TER metode (2000 i EU)
 - TER = Transcutan Elektrisk Stimulation
 - Menneske hud model
 - Rekonstrueret kunstig hud (EU 2000)
- Testning for fototoksicitet
 - *In vitro* 3T3 NRU test
 - Påviser fototoksisk potentiale
- Ingen væsentlige konsekvenser i Danmark, da omfanget af dyreforsøg til dette formål var yderst begrænset

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Perspektiv anno 2003

- Vedvarende ændringer af forbrugsmønstret
 - Ældre metoder udgår
 - Nye mere raffinerede metoder fremkommer
- Nogenlunde konstant antal dyr over de kommende år eller let reduktion
 - Alternative testningsmetoder udvikles målrettet inden for områderne vaccineafprøvning og afprøvning for giftighed (toksikologi)
 - Antal dyr i Danmark til disse områder er ca. 17.000 eller ca. 5 %
 - Reduktion på 5 %

Reduktion af antallet af dyr anvendt til forsøg

Perspektiv anno 2003

- Lægemiddelindustri og bioteknologisk lægemiddelindustri vokser med 10 %
 - Antal øges med 20.000 dyr
- Konsensus om hvidbogen med testning af 30-100.000 gamle kemiske stoffer
 - Antal øges med 10.000 dyr
- Lundbecks forskning flyttes til USA
 - Antal reduceres med 60.000 dyr
- Et udenlandsk kontraktforskningslaboratorium slår sig ned i Danmark
 - Antal øges med 30.000 dyr