

## Konferensrapport ScandLAS – Beyond Legislation – Best Practice in Animal Research. 26-28 april 2018, Kristiansand

Scandinavian Society for Laboratory Animal Science (Scand-LAS) grundades 1970, och har ca 350 ledamöter från framförallt de nordiska länderna och baltstaterna. ScandLAS arbetar för att aktivt främja förståelsen för behovet av försöksdjur, utbildning av personal, ackreditering av försöksdjurslokaler och utvecklingen av Laboratory Animal Science (LAS) som en vetenskaplig disciplin.

ScandLAS 48nde årliga konferens hade temat *Beyond legislation – best practice in animal research*. Det var 146 personer från 16 länder anmälda till konferensen. Från Sveriges 3R-center deltog Eva Udén, Josefina Zidar och Per E Ljung. Dessutom deltog Anders Forslid, Viveka Hillegaard och Mats Sjöquist som är ledamöter i Nationella kommittén för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

[Årets program hittar du här](#)

### Presentationer

Det hölls 26 presentationer kring följande områden:

- Kvalitet och reproducerbarhet av forskning på djur
- Försöksdesign och kvalitet av data
- Planering av studier och kvalitetskontroll
- Miljöförhållanden och reproducerbarhet
- Gnagares biologi och variation
- Förfining och välfärd för zebrafisk
- Anestesi och avlivning för gnagare
- Förfining och djurvälstånd
- Kommunikation och medvetenhet
- Svårhetsklassificering av djurförsök

### Workshops

Under konferensen hölls fem workshops:

1. Tillämpad genetik hos laboratoriemöss
2. Miljöövervakning av hälsa
3. Skado-nytto analys – aktuella metoder och praktiska tillvägagångssätt
4. Igenkänning av smärta och ångest hos försöksgnagare
5. Hälsoövervakning.

Norecopa hade även en interaktiv session kring hur man kan hitta 3R resurser på deras hemsida.

## Postrar

Nio stycken postrar presenterades, några exempel följer nedan.

- Jämförelse av två olika typer av pentorbital lösning för avlivning av laboratiemöss för att minimera smärta och ångest associerad med avlivning.
- En pilotstudie för att utvärdera preferens till olika storlekar av aspenströ för möss och råttor.
- Förfining av en råttmodell för ryggradsskada.

Utöver postrarna i programmet presenterade Sveriges 3R-center, Norecopa och Danmarks 3R-center sin verksamhet i en egen monter med postrar och handouts. Vår poster beskrev 3R-centrets uppbyggnad och syfte.

## Sammanfattning

### I korthet

Presentationerna hade flera fokusområden. Kvalitet av forskning och reproducerbarhet samt djurens välfärd och dess påverkan på forskningsresultaten var återkommande i flera presentationer. Den pågående krisen för reproducerbarhet av studier, vikten av att planera sina studier väl och att dela med sig av forskningsresultat även utanför publikationer i vetenskapliga journaler togs upp vid flera tillfällen, för att motverka trenden att enbart positiva resultat blir delgivna forskningsvärlden och i slutändan samhället. Zebrafiskar som blir allt vanligare i forskning hade en egen session där välfärd och avlivningsmetoder diskuterades. En egen session hade även gnagare där bland annat aggression, naturlig dygnsrytm och problem med för höga ammoniakhalter i IVC-buror diskuterades. Konferensen avslutades med fokus på svårhetsklassificering och etisk bedömning.

### Karl Johan Öbrinks memorial lecture

Karl Johan Öbrinks memorial lecture inledde konferensen och hölls av Emre Yaksi från Kavli institutet för neurologisk forskning på det Norska universitetet för vetenskap och teknologi och hade titeln Using zebrafish to study the neural basis of animal behavior and learning. Presentationen inleddes med att poängtera den ökade populariteten av zebrafiskar som försöksdjur. Vidare beskrevs hur föredragshållarens laboratorium använder zebrafiskar för att studera den neurologiska grunden till djurs beteenden. Han argumenterade för att zebrafiskar har de grundstrukturer i hjärnan som krävs för denna typ av forskning. Att i större utsträckning använda zebrafiskar som modelldjur, och då främst yngel, istället för däggdjur är ett viktigt steg i att ersätta komplexa djur med mindre komplexa djur.

### Forskningskvalitet: utmaningar och lösningar

Konferensen fortsatte i plenum med sessionen Kvalitet och reproducerbarhet av forskning på djur. Den inbjudna nyckeltalaren Harald Schmidt från Maastricht universitet i Nederländerna höll en presentation med titeln Time to change: study and publication bias of animal research causes translational failure into patient benefit. Presentationen beskrev en nedåtgående trend i upptäckt och utveckling av nya mediciner i relation till kostnaden, vilket innebär att djur i onödan används i försök. Schmidt beskrev några orsaker till och några förbättringsmöjligheter för att bryta trenden. En orsak är att positiva resultat har större chans att bli publicerade, vilket leder till en snedfördelning i vilka resultat som blir tillgängliga. Därför förespråkade han att forskare bör publicera alla sina resultat på exempelvis pre-clinicaltrials.org. Han belyste behovet av att använda "big data". Genom att analysera data från flera studier tillsammans kan man få mer tillförlitliga resultat. Man kan på så sätt även undvika att upprepa försök i onödan. Han poängterade även vikten av att göra en power-analys av sin statistik för att utvärdera resultatets trovärdighet, något som ofta saknas i publicerade artiklar. Stor vikt lades vid ett nytt sätt att tänka kring medicinsk forskning som kan leda utveckling och resultat snabbare. Genom att studera hela organismen och därefter klassa sjukdomar efter deras genetiska bakgrund och

mekanismer istället för att studera enskilda organ separat och klassa sjukdomar separat kan man få en bättre förståelse för sjukdomarna och dess behandling.

Under samma session hölls föreläsningen The QUEST – center for transforming biomedical research som beskrev det aktuella problemet med reproducerbarhet av resultat samt problemet med att överföra resultat från djur till människor. Dessa problem har lett till en diskussion kring trovärdighet av biomedicinsk forskning. Svagheter i planering, utförande och analys samt icke-rapporterade resultat bidrar till dessa problem. QUEST som står för kvalitet (Quality), Etik (ethics) – öppen forskning (open science) och översättning (translation) ha som syfte att samarbeta multidisciplinärt för att öka kvalitet, reproducerbarhet, generalisering och validering av forskning. QUEST vill ändra kulturen inom akademisk biomedicin. De menar att forskare bör dela med sig av sina resultat, misslyckanden och incidenter för att lära av varandra och undvika att samma fel upprepas. Vikten av att beskriva studien i mer detalj underströks, då bland annat antalet djur som används i en studie inte alltid går att utläsa i publicerade artiklar. Vidare argumenterades att många djur idag används i onödan på grund av att forskningen inte leder till några användbara resultat. För att öka kvaliteten krävs ibland att fler djur används i varje enskilt försök. Högre kvalitet leder till mer relevanta och användbara resultat vilket i slutändan kommer att minska den totala användningen av djur och kommer ha större framgång för biomedicinsk forskning.

Sessionen Försöksdesign och kvalitet av data fortsatte på plenumsessionens tema kring den sneda fördelningen av publikationer där positiva resultat publiceras i högre grad än negativa, samt att en del journaler inte publicerar replikationsstudier alls. Fler problem belystes såsom att leta efter låga p-värden, ändra hypotes efter resultat som passar för publicering, och avsaknad av power i statistiken. Det underströks att nya regler kring, och guidelines för, publicering behövs. Mycket vikt lades vid hur viktigt det med statistisk power för att kunna lita på att resultatet blir samma om studien upprepas. Detta på grund av att svag power leder till väldigt varierande p-värden som är svåra att upprepa vilket då kan ifrågasätta dess funktionalitet som analysmetod. Det bör istället läggas mer fokus på effektstorlek, konfidensintervall och meta-analyser. Slutligen poängterades att fokus bör ligga på hur effektivt ett läkemedel är, snarare än enbart om det finns en effekt eller ej.

Session Planering av studier och kvalitetskontroll inleddes med en genomgång av vikten av att planera sina experiment och studier. Det är viktigt att identifiera och ta bort lidande och stress som är biprodukter av experimentet, så som stress vid infångande och märkning av vilda djur. De 3 S:en good science, good sense and good sensibilities som kan översättas till god vetenskap, god känsla och god känslighet togs upp. Det diskuterades att vi bör utgå ifrån att djur har förmåga att känna känslor när vi designar experiment. Redskapet PREPARE som hjälper forskare att designa sina försök beskrevs och förespråkades.

Djurmodeller för inflammation presenterades och tyngd lades på vikten av att använda bra modeller. Att djur uppfödda på laboratorier har annan mag-tarmflora än vilda djur och att deras immunsystem är otränat togs upp som problem för forskningen. Bland annat nämndes studier av där det inte kontrollerats om fodret innehåller ämnet som testas, vilket kan ha påverkan på resultaten.

Vidare diskuterades att laboratoriedjur har ett otränat och outvecklat immunförsvar, på grund av att de inte mött patogener, vilket resulterar i modeller som inte kan jämföras med människans immunförsvar. Detta resulterar i ett behov av att utveckla bättre djurmodeller, något som för närvarande arbetas med.

### **Betydelse av försöksdjurens miljö**

I sessionen miljöförhållanden och reproducerbarhet låg fokus på hur miljön påverkar försöksdjuren som i sin tur påverkar resultat och möjlighet att reproducera studier. Problemet med att möss har en annan dygnsrytm än människor och att våra försök därför utförs på tider som inte är optimala för djuren presenterades. Störd dygnsrytm kan påverka mössens välfärd och resultaten av studierna. Vidare beskrevs möjliga lösningar på problemet och svårigheter med dessa lösningar.

Sessionen fortsatte med att presentera ett problem med uppbyggnad av ammoniak i musburar i IVC system och möjliga orsaker till detta. Sessionen avslutades med en beskrivning av vikten av att veta vilket foder som ges till djuren, med fokus på studier av metaboliska sjukdomar. Det exempel som lyftes fram var att vissa studier ger renat foder till testgruppen och spannmålsfoder till kontrollgruppen vilket kan påverka studiens resultat eftersom dessa foder skiljer sig från varandra och påverkar fler faktorer än de faktorer som forskarna undersöker.

Sessionen Gnagares biologi och variation inleddes med att behandla hur pre-kliniska studier ofta enbart använder ett kön vilket påverkar hur väl diagnostiken och mediciner som tas fram fungerar på människor av det motsatta könet. Även in vitro studier påverkas av cellernas kön och det är därför viktigt på flera nivåer. Föreläsaren förslår obligatoriska studier på båda könen där fokus också läggs på skillnader mellan könen, samt att kön på försöksdjur eller cellmaterial som använts bör anges i de publicerade artiklarna.

Nästa presentation fokuserades på problem med aggression mellan möss, dess orsak och möjliga vägar mot en lösning. Idag hålls mushannar ofta ensamma för att minska aggression som leder till skador, men möss är grupplevande och ensamhållning har en negativ påverkan på deras välfärd. Exempel som togs upp var bland annat att alla möss behöver tillgång till viktiga resurser och synbarriärer för att kunna komma ifrån varandra. Den sista presentationen behandlade vikten av att känna till bakgrund av de möss forskare använder i sina studier. Stammar skiljer sig från varandra i stor utsträckning och påverkar resultat av studier och val av stam bör göras med eftertanke.

Sessionen om förfining och välfärd för zebrafisk tog avstamp i att zebrafiskar blir allt vanligare att använda i försök men poängterade att deras välfärd är lika viktig som för andra försöksdjur. Några välfärdsaspekter som togs upp var miljöberikning för möjlighet att gömma sig och social kontakt. Zebrafiskar föredrar att bo i större grupper och återhämtar sig snabbare efter försök om de hålls i större grupper än om de hålls i par. Minskad stress påverkar hjärnans utveckling positivt och gruppållning och miljöberikning är därför viktiga förfiningsmetoder. Anestesi och avlivning togs upp som viktiga områden för förfining. Vidare föreslogs fler standarder angående utfodring och att fördelarna med förfining och berikning behöver spridas och användas i större utsträckning av forskare som använder zebrafisk. Olika avlivningsmetoder och deras för- och nackdelar presenterades tillsammans med alternativ till fenklippning för genotypning av fisk.

### **Övriga djurvälfrädsaspekter**

Under sessionen för anestesi och avlivning av gnagare redovisades resultat från studier om hur upprepad sövning av möss med isofluran påverkar försökets svårhetsgrad, hur behandling av smärta påverkar studier och djurvälfrärd samt en undersökning av två olika avlivningsmetoder av möss. Upprepad sövning med isofluran påverkar vissa beteenden och skillnaden var mer påtaglig hos honor. Upprepad sövning argumenterades som svårare än en enda sövning men kan fortfarande anses som mild svårhetsgrad om det utförs på rätt sätt. Detta konstaterande kan leda till att djur kan återanvändas i högre grad och därmed minska det totala antalet djur som används. På ämnet behandling av smärta gavs flera exempel på obehandlad smärta hos möss och dess effekt på djurens välfärd samt på studiernas resultat. Vikten av välplanerade och dokumenterade metoder för smärtlindring underströks för att öka reproducerbarheten av studier och förbättra välfärden för djuren. Sist presenterades en studie som undersökt två olika koncentrationer av ämnet pentobarbital för avlivning av möss och hur mycket stress och smärta de olika koncentrationerna orsakade mössen.

I sessionen Förfining och djurvälfrärd beskrevs culture of care och vad det innebär; att i hela sin verksamhet ständigt utveckla och fundera kring 3R. Exempel från pågående arbete beskrevs till exempel utvecklad möjlighet för gruppållning vid metabolisk forskning och att forskare som använder samma stam synkroniserar sin forskning för att delar på organ från samma djur eller bedriva effektivare avel.

En guide för att placera ut hundar som använts i försök presenterades även under sessionen – LASA guidance of rehoming dogs. Per E Ljung från Sveriges 3R-center höll även en presentation där han presenterade resultatet från en enkätstudie som 3R-centret genomfört. Titeln på presentationen var Barriers, behaviors and beliefs related to the 3Rs – a survey among researchers in Sweden.

Sessionen Kommunikation och medvetenhet behandlade forskares ansvar att kommunicera sina studier och sin forskning med allmänheten. Det beskrevs hur olika typer av tidskrifter når ut till olika grupper. Vidare förordades öppenhet från institutioner som använder försöksdjur för att öka förtroendet bland allmänheten för de som använder försöksdjur. Bland annat genom att publicera bilder och resultat i medier som allmänheten läser och att göra det lätt för den som är intresserad att ta reda på vem som använder försöksdjur. Genom öppenhet kan forskningssamhället närma sig övriga samhället och påverka kunskapsnivån och opinionen istället för att helt lämna över denna kommunikation till andra.

### **Svårhetsklassificering och etisk bedömning**

Session Svårhetsklassificering av djurförsök innehöll en presentation av Anne Zintzsch från Justus Liebig University Giessen i Tyskland med titeln Severity classification – curse or blessing? Hon beskrev hur svårhetsklassning går till och det arbete som utförts för att skapa guidelines för svårhetsklassificering av olika moment för att få en enhetlig klassificering där forskare klassar sina experiment likvärdigt. Åhörarna fick prova på att klassa olika försöks svårhetsgrad.

Konferensens sista presentation och avslutning i plenum hölls av Matthias Eggel från Wiens veterinäruniversitet och Zurich universitet. Presentationen fokuserade på den skado-nyttoanalys som ska göras vid ansökan om etiskt tillstånd för att utföra djurförsök. Kritik riktades mot möjligheten att i förväg bedöma samhällsrelevansen av en studie och att det. Matthias förespråkade istället att en skado-kunskapsanalys bör ersätta skado-nyttoanalysen, vilket skulle kunna resultera i en mer realistisk uppskattning av vad försöket kan bidra med.

Nästa ScandLAS-möte äger rum i Estland 2020.

Länkar: <http://scandlas.org/>



**Scandinavian Society  
for Laboratory Animal Science**

**Scand-LAS**

Eva Udén, Josefina Zidar, Per E Ljung  
Enheten för försöksdjur och sällskapsdjur



SVERIGES 3R-CENTER