

Planering och utfall – en datasammanställning av Utvärderingar i efterhand

Rapport sammanställd på uppdrag av Centrala djurförsöksetiska nämnden

Innehåll

| | |
|--|----|
| Planering och utfall – en datasammanställning av Utvärderingar i efterhand | 1 |
| 1. Bakgrund | 2 |
| 1.1 Centrala djurförsöksetiska nämnden | 2 |
| 1.2 Utvärdering i efterhand | 2 |
| 1.3 Planering och rapportstandarder | 2 |
| 2. Syfte och frågeställningar | 3 |
| 3. Metod | 4 |
| 3.1 Insamling och databearbetning | 4 |
| 3.2 Rapportstandard och 3R | 4 |
| 3.3 Använda djur och utgång | 4 |
| 3.4 Måluppfyllelse och publicering..... | 5 |
| 4. Resultat..... | 5 |
| 4.1 Rapportstandard och 3R | 5 |
| 4.2 Använda djur och utgång | 6 |
| 4.3 Måluppfyllelse och publicering..... | 7 |
| 5. Diskussion och Slutsats..... | 7 |
| 6. Slutsats | 10 |
| Referenser | 10 |

1. Bakgrund

1.1 Centrala djurförsöksetiska nämnden

Centrala djurförsöksetiska nämnden (CDFN) upprättades 2013 som en del i införlivandet av EU direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Enligt Kapitel 4, Avsnitt 3, Artikel 39 ska varje medlemsstat säkerställa att en utvärdering i efterhand (UTVIE) genomförs av en behörig myndighet på alla projekt som använt sig av icke-mänskliga primater samt försök som klassificerats som ”avsevärd svårhet”.

CDFN:s uppdrag är att, i enlighet med direktivet och djurskyddslagen (2018:1192), utföra dessa UTVIE samt att handlägga och fatta beslut i ärenden om överklagande av beslut fattat av en regional djurförsöksetisk nämnd. Ett beslut fattat av CDFN får inte överklagas (11 kap. 1§ djurskyddslagen [2018:1192]).

1.2 Utvärdering i efterhand

Under åren 2013-2024 har CDFN handlagt totalt 516 UTVIE (Fig. 1). Syftet med UTVIE är att utvärdera huruvida försöket har uppnått sitt syfte, vilket lidande som försöket har orsakat djuren samt belysa de faktorer som kan bidra till ett utökat införlivande av de 3R:en (”refine, reduce, replace”) (EU direktiv 2010/63/EU). Enligt direktivet ska utvärderingarna, tillsammans med den populärvetenskapliga sammanfattningen (PVS) främja en ökad transparens kring försök som utförs på djur. Som en del i detta arbete publicerades 2022 en rapport med syftet att samla, jämföra och utvärdera lärdomar från UTVIE (CDFN, dnr 10-2022).

1.3 Planering och rapportstandarder

I CDFN:s rapport (2022) beskrivs, bland annat, hur användandet av rapportstandarder så som PREPARE och ARRIVE har ökat under de senaste åren. Syftet med rapportstandarder är att ge försöksledaren riktlinjer för planering och säkerställa kvaliteten i djurförsök (ARRIVE, 2024). Enligt Norecopa (2024) är en noggrann och väl utförd planering grunden för en studies validitet och reproducerbarhet samt välfärden för de djur som ingår i studien. På samma sätt spelar de 3R:en en viktig roll i planeringsstadiet för att säkerställa att djurfria metoder appliceras där så är möjligt samt att, i de fall där djur behövs, så få individer som möjligt behöver användas (NC3R, 2024).

Emellertid är det inte garanterat att utgången av ett försök speglar det planerade utfallet. Ett av syftena med UTVIE är därför att främja den retrospektiva reflektionen av utgången av studier med avsevärd svårhetsgrad, deras måluppfyllelse och deras inverkan på djuren (CDFN, 2024).

För att vidare undersöka detta utförde CDFN en stickprovsundersökning på UTVIE inom forskningsområdena artrit, diabetes, tumörforskning och Parkinsons sjukdom.

| Beslutsår (etiskt godkännande) | Utvärderingsår | Antal klara UTVIE |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|
| 2013 | 2018 | 69 |
| 2014 | 2019 | 105 |
| 2015 | 2020 | 143 |
| 2016 | 2021 | 67 |
| 2017 | 2022 | 40 |
| 2018 | 2023 | 72 |
| 2019 | 2024 (pågående) | 14 |
| 2020 | 2025 (pågående) | 1 |
| 2021 | 2026 (pågående) | 3 |
| 2022 | 2027 (pågående) | 2 |
| Totalt | | 516 |

Fig. 1 Antal UTVIE som hanterats av CDFN för varje år. UTVIE ärenden sorteras efter det datum som etiskt godkännande har beslutats i den regionala nämnden. Då UTVIE handläggs vanligtvis 5 år efter att ärendet beslutats i en regional nämnd beräknas UTVIE

2. Syfte och frågeställningar

Syftet med studien var att öka insikten i utförandet av studier av tumörer, artrit, diabetes och Parkinsons sjukdom samt att undersöka om indikatorer för hur väl planerade studier är kan identifieras i UTVIE inom de valda stickproven och om utfallet av studierna blivit som försöksledaren förväntat. Förhoppningen var att resultaten ska kunna användas för att belysa nyckelpunkter som försöksledaren kan beakta i planeringen av framtida studier. Syftet behandlades genom följande frågeställningar:

- Vilka verktyg använder försöksledaren vid planering av sin studie?
- Uppnår studierna inom de valda stickproven sina syften och hur har resultaten använts?
- Speglar utgången av studier inom de valda stickproven de planerade utfallen?

3. Metod

3.1 Insamling och databearbetning

CDFN:s UTVIE baseras på en samling av data inskickat av försöksledaren efter avslutat försök. Data om försöket, dess genomförande och måluppfyllelse sammanställs i en blankett (Bilaga 1) av försöksledaren. Detta underlag används av CDFN för att göra utvärderingen och kompilera sitt utlåtande.

I denna undersökning användes det underlag som försöksledaren bifogat i utvärderingsblanketten till CDFN. Data om försökets genomförande, måluppfyllelse och 3R samlades in och sammanställdes i ett Excelark. All data sorterades efter forskningsområde (artrit, diabetes, Parkinsons och tumör) för att tillåta jämförelser mellan varje område. Samtliga data sammanställdes i både tabellform och i diagram.

Stickprovet inkluderade totalt 30 UTVIE inom tumörstudier, 27 på artrit, 54 på diabetes och 19 på Parkinsons sjukdom.

3.2 Rapportstandard och 3R

För att undersöka implementeringen av 3R-principer och användandet av rapportstandarder samlades data in från utvärderingen. Resultaten samlades in från följande frågor i utvärderingsblanketten:

- 2.6 Vid planering och publicering beskrevs djurförsöken enligt någon etablerad rapportstandard?
- 3.1 Har ni använt metoder under studien som förbättrats/förfinats för att minska negativa effekter på djuren?

I fråga 3.1 angavs försöksledarens svar i form av *Ja* eller *Nej* medan i fråga 2.6 gavs försöksledaren följande svarsalternativ: *PREPARE*, *ARRIVE*, *Annan* eller *Nej*.

3.3 Använda djur och utgång

För att undersöka antalet använda djur samt utgången av försöken samlades data från UTVIE och det underliggande etiska godkännandet. Antalet ansökta och antalet använda djur noterades för varje försök. Den procentuella andelen djur som använts i varje försök noterades också.

Svar på följande frågor i utvärderingsblanketten användes:

- 1.5 Varför var valet av djurart/ras det mest optimala för försöket? Har det under försöken kommit fram saker som gör att man bör omvärdera valet av djurart/stam för denna typ av forskning?
- 1.6 Var valet av metod optimal? Om nej beskriv varför.

- 1.7 Hur många gånger under projektets gång har avbrytningspunkten behövt tillämpas och djur därför tagits ur försöket?

Försöksledarens svar på frågorna, som i enkäten anges i fritext, sammanfattades i denna studie som *Ja* eller *Nej* i frågan om avbrytningspunkt och *Ja*, *Delvis* eller *Nej* för utvärderingen av djurart och metod.

3.4 Måluppfyllelse och publicering

För att undersöka måluppfyllelsen och publiceringen samlades data in från UTVIE. Försöksledarens svar på följande frågor i utvärderingsblanketten användes:

- 2.1 Har syftet med försöket uppnåtts?
- 2.5 Har resultatet från projektet publicerats i vetenskaplig litteratur eller rapporter? (lista dessa)

Försöksledarens svar på fråga 2.1 angavs enligt *Ja*, *Delvis* eller *Nej*. Svaren på fråga 2.5 noterades enligt *Ja* eller *Nej*. I de fall *Nej* angivits noterades om försöksledaren uppgett att resultaten fanns i manuskriptform (*Ja* eller *Nej*).

Svaren sammanställdes och sorterades efter försöksområde för analys och jämförelse.

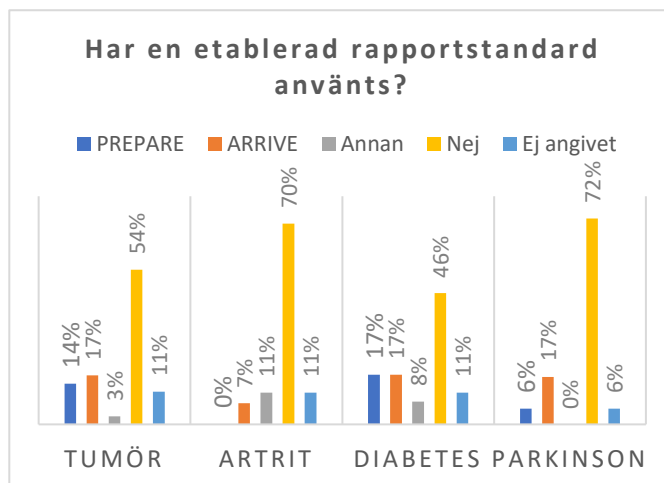


Fig. 2 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om en etablerad rapportstandard har använts i försöket.

4. Resultat

4.1 Rapportstandard och 3R

Andelen försöksledare som angav att de använt sig av en etablerad rapportstandard varierade beroende på forskningsområde. Majoriteten av försöksledarna i samtliga områden angav att de inte använt sig av någon rapportstandard (Fig. 2). Högst andel hade studier inom Parkinsons där 72% svarade *Nej*. I övriga forskningsområden var den negativa svarsfrekvensen 54% för tumör, 70% för artrit och 46% för diabetes respektive.

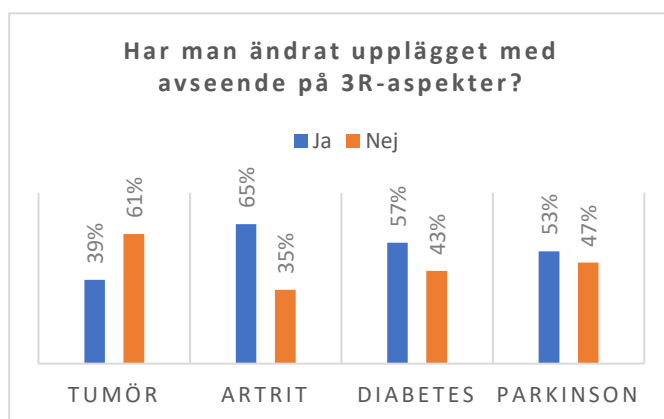


Fig. 3 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om upplägget för studien har modifierats med avseende på 3R-aspekter.

I mätningen om 3R angav 65% av forskarna inom artrit att de modifierat studieupplägget med avseende på 3R (Fig. 3). Lägst andel hade tumörstudierna där 39% av försöksledarna svarade *Ja*.

4.2 Använda djur och utgång

Enligt UTVIE användes i genomsnitt 26 % av de ansökta djuren i varje försök på tumörer (Fig. 4). Diabetesforskning hade den största andelen använda djur med 37 % medan artrit och Parkinsons hade 32 % och 28 % respektive.

I mätning av utgången av försöksmodellen svarade 89 % av forskarna inom Parkinsonforskning att modellen var optimal (Fig. 5). Inom studier av tumörer, artrit och diabetes svarade 80 %, 59 % respektive 83 % att modellen var optimal. Högst andel försöksledare som svarade att modellen inte varit optimal var inom artritforskning med 26 % negativa svar.

31 % av Parkinsonforskarna svarade i UTVIE att djur hade uppnått avbrytningspunkten vid något tillfälle under studien (Fig. 6). Inom tumörforskning uppnåddes avbrytningspunkten i 80 % av studierna, 67 % för artrit samt 72 % för diabetes.

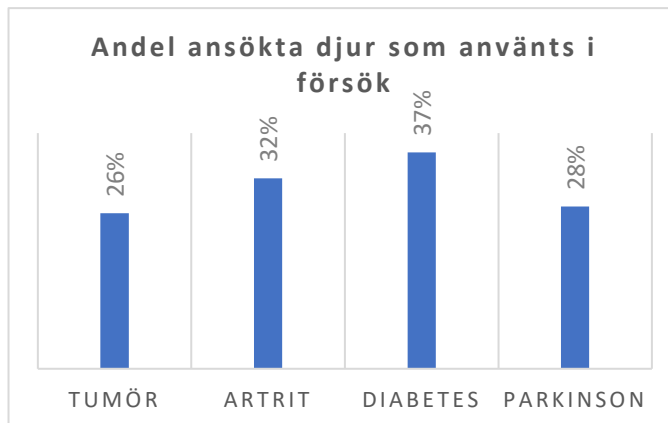


Fig. 4 Genomsnitt av andelen ansökta djur som används i försök i studier inom tumörer, artrit, diabetes och Parkinson.

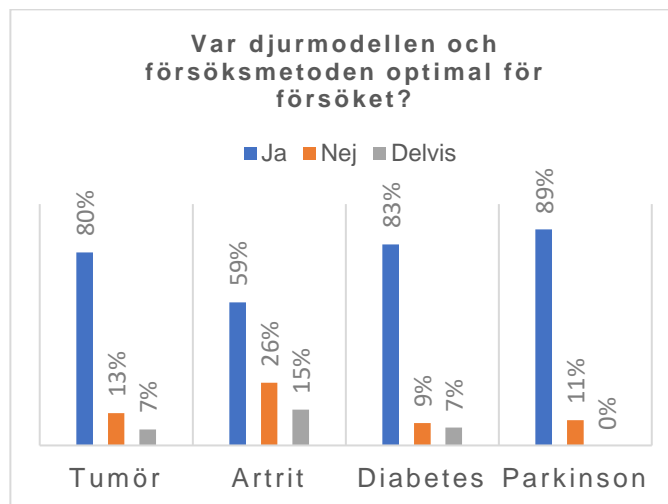


Fig. 5 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om försöksmodellen var optimal för försöket.

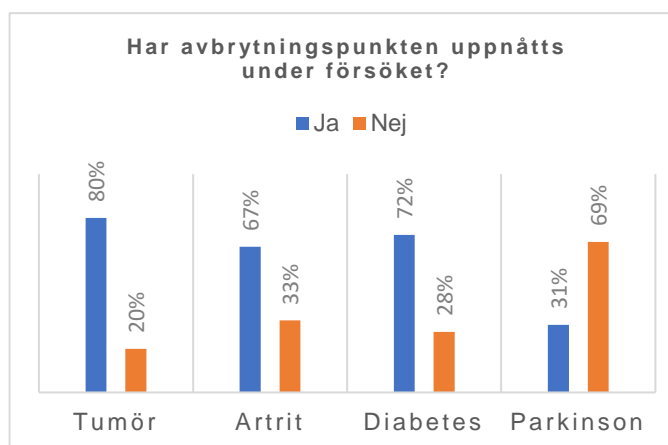


Fig. 6 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om avbrytningspunkten har uppnåtts under försöket.

4.3 Måluppfyllelse och publicering

I mätningen om måluppfyllelse svarade 88 % av forskarna inom Parkinsons att de uppnått syftet med studien (Fig. 7). Lägst andel hade artritforskning där 56 % av försöksledarna svarade att de uppnått målet. För tumör och diabetes svarade 70 % respektive 65 % av försöksledarna *Ja* på frågan.

I frågan om publicering svarade 77 % av tumörforskarna att resultaten vid tiden för utvärdering hade lett till minst en vetenskaplig publikation. Lägst andel publicerade studier var inom artritforskning med 48 %. Inom diabetes och Parkinsons hade 57 % respektive 76 % publicerat sina resultat.

5. Diskussion och Slutsats

Enligt ARRIVE (2024) saknar vetenskapliga publikationer ofta relevant information med resulterande begränsningar i applicerbarhet. Vidare, enligt Smith *et al.* (2018) finnas idag en oro rörande kvalitet, reproducerbarhet och translabilitet kring djurförsök.

Riktlinjedokumentet *ARRIVE Guidelines* etablerades 2010 i syftet att motverka dessa problem och främja transparens inom forskningen (ARRIVE, 2024).

2018 etablerades också *The PREPARE Guidelines* med syftet att komplettera existerande verktyg som ARRIVE (Smith *et al.* 2018). Enligt Smith *et al.* (2018) avser PREPARE att ge försöksledare ett verktyg för planering av studier av hög kvalitet med stort fokus på reproducerbarhet och 3R. Med verktyg så som PREPARE och ARRIVE tillgängligt är det därför intressant att en majoritet av försöksledarna fortfarande inte använder någon rapportstandard enligt resultaten från denna studie. Emellertid, som beskrivs i bland annat CDFN:s UTVIE med diarienummer 46-2018 finns exempel där försöksledaren är medveten om rapportstandarderna och använder majoriteten av deras punkter även om verktygen inte används till fullo. Enligt Norecopa (2024) är syftet med rapportstandarder inte att skapa en obligatorisk

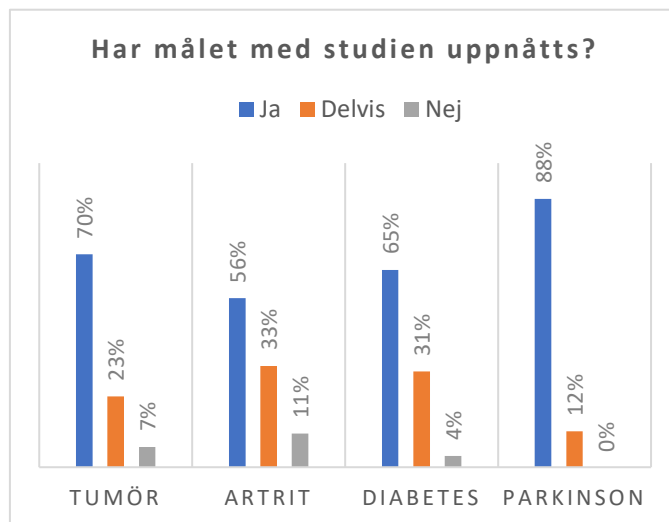


Fig. 7 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om målet med studien har uppnåtts.

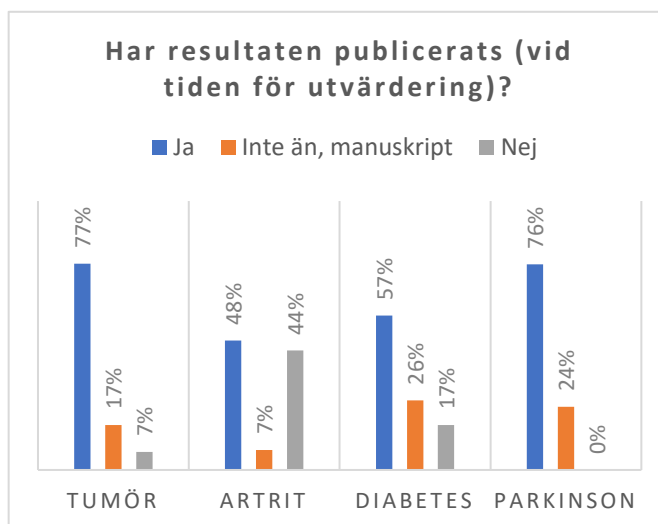


Fig. 8 Fördelning av försöksledarnas svar på frågan i UTVIE om forskningsresultaten har publicerats (vid tiden för utvärdering i efterhand).

checklista utan att påminna försöksledare om relevanta punkter i planering och utförande av studier. Man kan därför argumentera för att rapportstandarder så som PREPARE och ARRIVE uppfyller sitt syfte trots att de inte används i sin helhet. Dock krävs vidare undersökningar för att undersöka i vilken utsträckning rapportstandarder används på detta sätt.

I CDFN:s rapport från 2022 framgår att i 49 % av studier av avsevärd svårhetsgrad mellan 2013-2016 angav försöksledarna att de modifierat försöksmetodiken med hänsyn till 3R. Tre av stickproven som behandlas av denna studie (artrit, diabetes och Parkinsons sjukdom) överskrider dessa resultat medan tumörstudier ligger under på 43 %. Dessa resultat antyder att försöksledare inom artrit, diabetes och Parkinsons påvisar en större medvetenhet till 3R än det nationella snittet. Samtidigt, enligt Norecopa (2024) finns det många kritiker till utveckling inom 3R. Utvecklingen och tilltron till de 3R:en sker långsamt och stegvis för varje år (CDFN, 2022) och det kan därför förväntas att deras applicering kan komma att öka under kommande år även för forskningsområdena i denna studie. Samtidigt beskriver flera försöksledare, exempelvis i CDFN UTVIE med diarienummer 57-2016 och 108-2016, att de inte modifierat sin försöksmetod för att de redan optimerat försöksdesignen i enlighet med rådande 3R-principer. Det skulle därmed kunna förhålla sig att även försöksledare som svarar *Nej* i frågan om 3R i UTVIE tillämpar 3R:s principer i sina försöksmodeller där så är möjligt, även om vidare undersökningar kommer krävas innan säkra slutsatser kan dras i frågan.

Avbrytningspunkten är den uppsatta gräns för ett djurs lidande då försöksdjuret av djurskyddsskäl tas ur ett försök (Jordbruksverket, 2022). Avbrytningspunkten är således en vital del i planeringen av en studie för att säkerställa att djuren inte utsätts för ett större lidande än nödvändigt. Det är samtidigt viktigt att avbrytningspunkten inte sätts på en sådan nivå att djuren tas ur försök innan syftet med studien kan uppnås. Enligt resultaten i denna studie uppnås avbrytningspunkten vid något tillfälle i en majoritet av studierna, med undantag för studier inom Parkinsons. Dessa resultat tyder på att avbrytningspunkten uppfyller sitt syfte och att djur tas ur försök när så är nödvändigt. Samtidigt antyder den höga andelen försök som helt eller delvis uppnår sina syften att avbrytningspunkten inte inverkar negativt på måluppfyllelsen av studierna i detta stickprov. Emellertid uppnås inte avbrytningspunkten i samtliga studier, i synnerhet i studier av Parkinsons. Dessa resultat väcker frågan om svårhetsgraden möjligtvis satts för högt i dessa studier. Beroende på utgången av försöket och dess effekt på djuren skulle detta potentiellt kunna resultera i ett djurlidande som är oproportionerligt mot nytta av försöket om avbrytningspunkten placerats för högt för att ta djur ur försök. Vidare undersökningar av UTVIE, den exakta utgången av försöken och dess inverkan på djuren kommer dock behövas innan några slutsatser kan dras. Samtidigt kan dessa resultat också tyda på att försöksledare söker att undvika att

djuren uppnår det lidande som beskrivs av svårhetsgraden när så är möjligt, något som vidare visar på en respekt för djuren och för rådande 3R-principer.

Gällande djuranvändning visade CDFN:s rapport från 2022 att 29 % av alla ansökta möss och 30 % av alla ansökta råttor används i försök av avsevärd svårhetsgrad. I samma rapport diskuteras hur antalet djur som används i försök av avsevärd svårhetsgrad inte är så högt som tidigare befarat och hur antalet djur beskrivna i ett etiskt godkännande riskerar att ge allmänheten en inkorrekt bild av försökets omfattning. Resultaten visar att de stickprov som behandlats i denna studie genomsnittligt matchar detta nationella snitt även om andelen använda djur i varje enskild studie varierar kraftigt. Dessa resultat visar igen på försöksledarnas applicering av 3R i form av att bara det antal djur som behövs för att uppfylla syftet med studien används i försök. Det låga antalet kan också vara ett resultat av väl fungerande djurmodeller. Enligt resultaten svarar ca 90 % av försöksledarna inom tumör-, diabetes- och Parkinsonstudier att modellerna varit helt eller delvis optimala i den aktuella studien. Detta tyder på att de modeller/metoder som används i de forskningsområden berörda i detta stickprov är väl fungerande och etablerade samt att de tas noga i beaktning i planeringen av studierna. Samtidigt bör försöksmodellens optimering inte sammanblandas med resultatet av själva studien. Som diskuterat i CDFN:s utvärdering med dnr 26-2019 kan en studie, så som test av nya läkemedelskandidater, ge negativa resultat trots att modellen och metodiken varit optimal för försökets syfte. Vidare belyser dessa resultat också en viss problematik i studieplaneringen då antalet ansökta djur i genomsnitt vida överskrider antalet som används. Det är möjligt att detta är en konsekvens av den långa giltighetstiden för etiska godkännanden. Enligt 7 kap. 11 § i djurskyddsförordningen (2019:66) får ett etiskt godkännande gälla i högst 5 år. Det kan därför ifrågasättas huruvida den långa giltighetstiden försvårar planeringen när oförutsedda långtidsfaktorer som kan inverka på antalet djur som behövs under det etiska godkännandet måste tas i beaktande.

Slutligen visar resultaten att målet med studien uppnås helt eller delvis i ca 90 % av försöken inkluderade i denna studie. Enligt CDFN:s rapport (2022) uppnås målet helt eller delvis för genomsnitt 86 % av studier av avsevärd svårhetsgrad varje år. Detta placerar de berörda forskningsområdena i denna studie strax över det nationella snittet. Dessa resultat visar ytterligare på att dessa studier är noggrant planerade, väl utförda och att djuren inte används i onödan. Vidare visar den höga andelen studier som slutar med publikation i refereegranskade vetenskapliga tidskrifter att de resultat som framställs är av god kvalitet och av tillräcklig relevans för distribution bland forskarkollegiet och verksamheten i stort. Samtidigt bör det också noteras att försöksresultat kan användas i mer än bara vetenskapliga publikationer. En försöksledare inom artritforskningen beskriver i sin utvärdering (CDFN, dnr 14-2018) att studien inte resulterat i publikation då försöket är en del uppdragsforskning hos ett läkemedelsföretag. Detta visade sig vara fallet för

majoriteten av artritstudier i detta stickprov som inte resulterat i publikation, en indikation på att även många studier som inte publiceras kommer användning.

6. Slutsats

Sammanfattningsvis visar resultaten av detta stickprov att studier av tumörer, artrit, diabetes och Parkinsons sjukdom utförs med noggrant planerade försök som uppnår sina syften och resulterar i flertalet publicerade artiklar. De 3R:en är väl implementerade i försökets planering. Vidare används väl optimerade djurmodeller och försöksupplägget designas för att aktivt minimera lidandet för djuren. Antalet djur som används i forskning understiger mer än väl det maximalt godkända antalet vilket antyder att försöksledarna endast använder så många djur som behövs för att uppnå syftet med sin forskning. Samtidigt belyser också detta svårigheterna med att estimerar antalet behövda djur över det etiska godkännandets 5 åriga giltighetsperiod. Användandet av etablerade rapportstandarder som PREPARE och ARRIVE är väldigt lågt inom dessa forskningsområden. Exakta orsakerna till detta är fortfarande oklart. Emellertid svarar flera försöksledare att trots att de inte använder sig av en hel rapportstandard är de fortfarande insatta i deras innehåll och använder sig delvis av dem vid planering och publicering av sina studier.

Referenser

ARRIVE, 2024. <https://arriveguidelines.org/about>, använd 2024-04-23.

CDFN, 2024. <https://cdfn.se/vara-arenden>, använd 2024-04-24.

Centrala djurförsöksetiska nämnden, 2021. Utvärdering i efterhand. Dnr 57-2016.

Centrala djurförsöksetiska nämnden, 2021. Utvärdering i efterhand. Dnr 108-2016.

Centrala djurförsöksetiska nämnden, 2023. Utvärdering i efterhand. Dnr 46-2018.

Centrala djurförsöksetiska nämnden, 2024. Utvärdering i efterhand. Dnr 26-2019.

Centrala djurförsöksetiska nämnden, 2022. Datasammanställning av Utvärderingar i efterhand och Överklaganden. Rapport. Dnr 10-2022.

Djurskyddslagen (2018:1192)

Djurskyddsförordningen (2019:66)

Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2021 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

Jordbruksverket, 2022. Bilaga till checklista – Djurförsök. Vägledning, föreskrifter. Dnr 5.2.17-21134/2022.

National Center for the 3Rs, 2024. <https://www.nc3rs.org.uk/who-we-are/3rs>, använd 2024-04-24.

Norecopa, 2024. <https://norecopa.no/prepare>, använd 2024-04-23.

Smith, A.J., Clutton, R.E., Lilley, E., Hansen, K., Brattelid, T. 2018. PREPARE: Guidelines for planning animal research and testing. *Laboratory Animals*. 52, 135-141.

VERSIONSHISTORIK

Första versionen av denna rapport utfärdades 2024-11-14 med diarienummer 90-2024.