



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

Antibiotikaanvändning vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund

Sara Larsson

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:7*

Antibiotikaanvändning vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund

Antibiotic usage in surgically treated cases of canine pyometra

Sara Larsson

Handledare: *Ragnvi Hagman, institutionen för kliniska vetenskaper*

Biträdande handledare: *Ulf Emanuelsson, institutionen för kliniska vetenskaper*

Examinator: *Ann Pettersson, institutionen för kliniska vetenskaper*

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: *30 hp*

Nivå och fördjupning: *Avancerad nivå, A2E*

Kurskod: *EX0830*

Utgivningsort: *Uppsala*

Utgivningsår: *2018*

Delnummer i serie: *Examensarbete 2018:7*

ISSN: *1652-8697*

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Pyometra, livmoderinflammation, hund, antibiotika, retrospektiv*

Key words: *Pyometra, dog, canine, antibiotic, retrospective*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Pyometra är en varbildande bakteriell infektion i livmodern som vanligen drabbar medelålders och äldre intakta tikar. Omkring 20 % av okastrerade tikar insjuknar i pyometra innan 10 års ålder. Det är en allvarlig sjukdom som kan leda till livshotande tillstånd så som peritonit och sepsis. Patogenesen är komplex och inte helt klarlagd, men hormonella effekter framför allt av progesteron på endometriet, under upprepade löpcykler, underlättar bakterieinfektion och därmed utveckling av pyometra. Bakterierna tillhör hundens egen normalflora och *Escherichia coli* (*E. coli*) är vanligast förekommande vid pyometra.

Den mest effektiva och säkraste behandlingen av pyometra är ovariohysterektomi (OHE). I vissa andra delar av världen rekommenderas peri-operativ antibiotika till alla hundar. I Sverige rekommenderas inte peri-operativ antibiotikabehandling till tikar med pyometra och opåverkat eller lindrigt-måttligt påverkat allmäntillstånd. Peri-operativ antibiotikabehandling är indicerat vid måttligt till kraftigt nedsatt allmäntillstånd, vid peritonit eller om risk för septikemi föreligger. Genom att avdöda bakterier kan antibiotika många gånger vara livsräddande, men antibiotikaanvändning kan också vara skadligt genom att bidra till ökad resistensutveckling eller biverkningar hos den enskilda individen. Antibiotikaresistens är ett globalt växande problem. Terapisvikt vid antibiotikabehandling blir allt vanligare, och resistenta mikrober leder till att bakteriella infektioner inte längre kan botas. Förväntad nytta av antibiotikaanvändning bör därför alltid vägas mot eventuella oönskade effekter och risker.

En retrospektiv studie genomfördes för att kartlägga antibiotikaanvändningen i samband med kirurgisk behandling vid pyometra hos hund under tidsperioden 2013-2016 på ett av Sveriges större djursjukhus, Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala. Detta för att få en uppfattning om hur mycket antibiotika som faktiskt används vid kirurgisk behandling av pyometra hos tik och hur stor andel tikar som tillfrisknar från sjukdomen trots att de inte behandlats med antibiotika.

Ungefär hälften av kirurgiskt behandlade tikar med pyometra behandlades peri-operativt med antibiotika. Den vanligaste använda antibiotikasubstansen var aminopenicillin. Breddning av antibiotikaspektrat skedde med enrofloxacin post-operativt i 18,8 % av fallen. I nästan hälften av de kirurgiskt behandlade fallen (45,0 %) behövdes inte antibiotika för tillfrisknande. Ingen tik som inte behandlades med antibiotika dog på grund av komplikationer eller dålig prognos till pyometra. Sammantaget visar resultaten att antibiotikaanvändningen följde de gällande svenska rekommendationerna. Studien visar också att antibiotika kan undvikas hos nästan hälften av alla tikar med pyometra utan fara för hundens liv förutsatt att noggrann klinisk bedömning görs enligt de gällande rutinerna på UDS, SLU.

SUMMARY

Pyometra is defined as a bacterial uterine infection with accumulation of pus in the lumen. The disease affects middle-aged to older non-spayed female dogs. Pyometra is a serious disease which can lead to life-threatening complications such as peritonitis and sepsis. In some parts of the world, peri-operative antimicrobial therapy is recommended to all dogs with pyometra. In Sweden, peri-operative antibiotics is only recommended to bitches with peritonitis, sepsis or moderate to severely affected general condition. Antibiotics can save lives because of its ability to kill bacteria but overuse can contribute to increased antimicrobial resistance and cause unwanted side effects in individual animals. Increasing antimicrobial resistance is a growing global threat that can lead to therapy failure and a future with incurable bacterial diseases. Expected benefits of using antibiotics should therefore be weighed against potential unwanted effects.

A retrospective study was performed using data from 776 bitches diagnosed with pyometra that were treated by ovariohysterectomy (OHE) at the University Animal hospital (UDS), Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden during the years 2013 to 2016. The aim was to investigate peri-operative antibiotic therapy and the proportion of bitches that recovered uneventfully without antibiotics. About half of the bitches in the present study were treated with antibiotics peri-operatively. Most of these bitches were given antibiotics after surgery. A little less than half of the bitches recovered without antibiotics. None of the bitches that had not received antibiotic treatment peri-operatively died because of pyometra or complications to the disease. The results of the study showed that the current Swedish recommendations of antibiotic treatment were followed and that perioperative antibiotics can be avoided in nearly half of the bitches with pyometra without negative effects if careful clinical evaluation is performed according to current routines at UDS, SLU.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	1
Sjukdomsdebut och mortalitet.....	1
Etiologi och patogenes	1
Klinisk bild och diagnostik.....	2
Behandling	2
Kirurgisk.....	2
Medicinsk	2
Komplikationer till pyometra	3
Peritonit	3
Sepsis.....	3
Endotoxinemi	3
Svenska rekommendationer för antibiotikabehandling vid pyometra.....	3
Vid kirurgisk behandling och peritonit.....	3
Vid sepsis	4
Vanliga använda antibiotikasubstanser hos hund inom veterinärmedicin i Sverige	4
Ampicillin/Amoxicillin (Aminopenicilliner)	4
Amoxicillin med klavulansyra	4
Cefalosporiner	4
Trimetoprim-sulfa	5
Enrofloxacin (fluorokinoloner)	5
Antibiotikarekommendationer i andra länder vid kirurgisk behandling av pyometra.....	5
Antibiotikaresistens	5
Antibiotikaresistens hos hundar med pyometra	5
Material och metoder.....	6
Utformning av studien och datainsamling.....	6
Inklusionskriterier	6
Exklusionskriterier	6
Studiepopulation.....	7
Tolkning av patientjournaler	7
Antibiotika.....	7
Urinvägsinfektion (UVI)	7
Statistisk analys	7
Litteratursökning	8
Resultat.....	8
Antibiotikaanvändning vid kirurgisk behandling.....	8
Orsak till antibiotikabehandling	9
Antibiotikabehandling i förhållande till operation	9
Antibiotikasubstanser givna vid UDS på grund av pyometra	11
Mortalitet och antibiotikaanvändning.....	12
Diskussion	12
Antibiotikabehandling i förhållande till operation	12
Mortalitet och antibiotikaanvändning.....	13
Anledningar till antibiotikabehandling.....	13
Antibiotikasubstanser och kombinationer givna på grund av pyometra	14

Antibiotikaanvändning på andra kliniker	14
Studiens betydelse	14
Felkällor	14
Framtida studier.....	15
Konklusion	15
Referenser.....	16
BILAGA 1	20

INLEDNING

Pyometra är en varbildande bakteriell infektion i livmodern (Børresen, 1975) som vanligen drabbar medelålders och äldre intakta tikar i metöstrus/diöstrus (Dow 1957; Børresen, 1979). Det är en allvarlig sjukdom som kan leda till livshotande tillstånd så som peritonit och sepsis (Jitpean *et al.*, 2014a; Jitpean *et al.*, 2014b). Patogenesen är komplex och inte helt klarlagd, men upprepade cykler av progesteron har effekter på endometriet som gynnar tillväxt av bakterier, framförallt *Escherichia coli* (*E. coli*), och som sedan leder till utvecklingen av pyometra (Teunissen, 1952; Dow, 1959a; Fransson *et al.*, 1997). Forskning har visat att bakterierna kommer från hundens egen tarmflora (Hagman & Kühn, 2002; Agostinho *et al.*, 2014). Ovariohysterektomi (OHE) är den mest effektiva och säkraste behandlingen av pyometra (Hardy & Osborne, 2974). Medicinsk behandling kan vara ett alternativ till hundar där det finns en önskan om att bevara fertiliteten, men rekommenderas endast till tikar med mindre allvarlig sjukdom och öppen cervix (Davidson, 2014).

Antibiotikaresistens är ett globalt växande problem och terapisivikt vid antibiotikabehandling blir allt vanligare och kan leda till att bakteriella infektioner inte kan botas i framtiden (Ventola, 2015). Resistent *E. coli* bakterier har identifierats både i normalfloran och i livmodern hos hundar med pyometra (Hagman & Greko, 2005; Agostinho *et al.*, 2014). Förekomsten av bakterier som är resistent mot antibiotika skulle potentiellt kunna utgöra ett direkt hot mot hundens överlevnad då exempelvis tidig insättning av fungerande antibiotika kan vara livsavgörande vid sepsis, vilket är en vanlig komplikation till pyometra (Jitpean *et al.*, 2014b; Hotchkiss & Karl, 2003: se Karlsson, 2015). Ett viktigt steg för att minska resistensutvecklingen är att vara restriktiv och selektiv i antibiotikaanvändningen och endast behandla de patienter som behöver antibiotika för att tillfriskna (Read & Woods, 2014). Svenska rekommendationer kring antibiotikabehandling i samband med kirurgisk behandling av pyometra är i regel mer restriktiv än många andra rekommendationer i veterinärmedicinsk litteratur (Sveriges Veterinärförbund, 2009; MacPhail, 2012; Sykes, 2013; Läkemedelsverket, 2016).

Syftet med den här studien var att beskriva antibiotikaanvändning i samband med kirurgisk behandling av pyometra hos hund vid ett större svenskt djursjukhus. Ett andra syfte var att kartlägga hur stor andel tikar som tillfrisknade utan peri-operativ antibiotika.

LITTERATURÖVERSIKT

Sjukdomsdebut och mortalitet

Omkring 20 % av okastrerade tikar insjuknar i pyometra innan 10 års ålder (Jitpean *et al.*, 2012). Proportionen är över 50 % hos vissa högriskraser, vilket talar för en viss genetisk predisposition (Egenvall *et al.*, 2001; Jitpean *et al.*, 2012). I en studie var den totala mortaliteten (case fatality rate) vid pyometra cirka 10 %, och mortaliteten vid kirurgisk behandling cirka 1 % (Jitpean *et al.*, 2014a).

Etiologi och patogenes

Patogenesen för pyometra är komplex och ännu inte helt klarlagd trots mycket forskning inom ämnet (Tenussien, 1952; Dow, 1958; Børresen, 1975; Fransson *et al.*, 1997). Hormonella effekter av progesteron på endometriet tros, under upprepade löpcykler, ge upphov till cystisk endometriehyperplasi (CEH) och underlätta bakterieinfektion i livmodern, vilket leder till pyometra (Tenussien, 1952; Dow, 1959a). Även om CEH ofta föregår pyometra och de två

tillstånden kan förekomma samtidigt (Dow, 1959a;), kan de också utvecklas oberoende av varandra (De Bosschere *et al.*, 2001).

Bakterierna som orsakar pyometra ascenderar från vagina till livmodern när cervix är öppen i proöstrus och östrus (Watts *et al.*, 1996), men kan möjligen även nå livmodern via hematogen spridning (Davidson, 2014). Den vanligast förekommande bakterien vid pyometra är *E. coli*, som isoleras i 66-90 % av fallen (Børresen, 1977; Fransson *et al.*, 1997; Hagman & Greko, 2005; Rubio *et al.*, 2014). *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus sp.* och *Staphylococcus spp.*, exempel på andra bakteriesläkten som har isolerats från innehållet i livmödrar hos tikar med pyometra (Børresen & Næss, 1977; Rubio *et al.*, 2014). Bakteriens förmåga att binda till specifika receptorer i endometriet verkar vara en viktig del i patogenesen och bindningen sker lättare i och med progesteroneffekter på endometriet under metöstrus/diöstrus (Sandholm *et al.*, 1975; Krekeler *et al.*, 2012). Flera studier visar att *E. coli* involverade vid livmoder-inflammation tillhör hundens egen normalflora och smittar inte mellan olika tikar (Hagman & Kühn, 2002; Agostinho *et al.*, 2014).

Klinisk bild och diagnostik

Vanliga sjukdomstecken vid pyometra är inappetens, nedsatt allmäntillstånd, polyuri, polydipsi, kräkningar, feber och vaginala flytningar (Børresen, 1979; Jitpean *et al.* 2014a). Flytningarna är ofta av purulent eller haemopurulent karaktär (Dow, 1959b) och kan ha intermittent eller kontinuerligt flöde (Dow, 1957; Børresen, 1979). Stängd cervix vid pyometra ger inga flytningar och är kopplat till sämre allmäntillstånd och större risk för sepsis och förlängd sjukhusvistelse (Jitpean *et al.*, 2017). Urinvägsinfektion (UVI) och/eller pyelonefrit kan, enligt flera studier, ofta förekomma samtidigt som pyometra (Sandholm *et al.*, 1975; Hagman & Kühn, 2002; Hagman & Greko, 2005).

Sjukdomstecknens allvarlighetsgrad skiljer sig från fall till fall och sjukdomen kan vara svår att diagnosticera endast utifrån kliniska sjukdomstecken (De Bosschere *et al.*, 2001). Ytterligare hjälp i diagnostiken är blodprovsanalyser och bilddiagnostik i form av röntgen eller ultraljud (Hardy & Osborne, 1974; Davidson, 2014). Leukocytos, neutrofil, monocytos, icke-regenerativ anemi och förhöjda koncentrationer av C-reaktivt protein (CRP) är vanliga förändringar hos hundar med pyometra (Jitpean *et al.*, 2014a; Dabrowski *et al.*, 2013). Vid val av bilddiagnostisk metod är ultraljud att föredra framför röntgen (Davidson, 2014). Vätskeansamling i livmodern är inte alltid orsakat av pyometra, det inträffar även vid muko-, hydro- och haemometra. För säkert fastställande av diagnos kan livmodern undersökas histopatologiskt och bakterieodling utföras (De Bosschere *et al.*, 2001).

Behandling

Kirurgisk

Den mest effektiva och säkraste behandlingen av pyometra är kirurgiskt avlägsnande av livmoder och äggstockar, det vill säga OHE (Hardy & Osborne, 1974). Ingreppet har beskrivits väl i litteraturen (MacPhail, 2012).

Medicinsk

Medicinsk behandling av pyometra kan vara ett alternativ för tikar med öppen cervix (Davidson, 2014) där det finns en önskan om att bevara tikens fertilitet (Hardy & Osborne, 1974) eller då operation och anestesi medför stor risk för djuret. Medicinsk behandling är

kontraindicerat hos tikar med måttligt-kraftigt påverkat allmäntillstånd, peritonit och sepsis (Davidson, 2014). Vanligen används ett behandlingsprotokoll med läkemedel som inducerar tömning av uterus (progesteronantagonister, dopaminagonister, prostaglandiner) i kombination med antibiotika (Corrada *et al.*, 2006; Fieni, 2006). Återfallsrisken efter medicinsk behandling är 20-80 % (Davidson, 2014).

Komplikationer till pyometra

Peritonit

Peritonit är en vanlig komplikation till pyometra, vilket är associerat till dålig prognos och hög dödlighet (Bush *et al.*, 2016; Barfield *et al.*, 2016). I en studie av Jitpean *et al.* (2014a) var det den vanligaste komplikationen till pyometra och drabbar 12,4 %. Vanliga symptom på peritonit är kraftigt nedsatt allmäntillstånd, feber (eller hypotermi) och kräkningar (Willard, 2014). I studien av Jitpean *et al.* (2014a) var leukopeni associerat med förlängd sjukhusvistelse och ökad risk för peritonit. Onormal kroppstemperatur (feber eller hypotermi) förknippades också med ökad risk för peritonit. I de flesta fall med septisk peritonit orsakat av pyometra är bakterieisolaten i den fria vätskan i bukhålan identiska med de som finns i uterus (Rubio *et al.*, 2014).

Sepsis

Sepsis innebär livshotande organsvikt orsakat av ett dysfunktionellt inflammatoriskt svar på en infektion (Rhodes *et al.*, 2017). Sepsis är en vanlig komplikation till pyometra (Jitpean *et al.*, 2014b) och kan leda till svår sepsis och septisk chock. Svår sepsis innebär att patienten har utvecklat multipel organsvikt och till septisk chock räknas de patienter som har kvarvarande hypoperfusion och hypotension trots adekvat intravenös vätsketerapi (Levy *et al.*, 2003). Tidigt insättande av effektiv antibiotikabehandling är viktigt eftersom patienten kan avlida snabbt (Hotchkiss & Karl, 2003: se Karlsson, 2015, s. 16).

Endotoxinemi

Tikar med pyometra har signifikant högre nivåer av endotoxiner i blodet än friska tikar (Hagman *et al.*, 2006). Endotoxiner frigörs från cellväggen hos Gramnegativa bakterier (t.ex. *E. coli*) när bakterierna förökar sig eller dör (Andersen, 1992: se Fransson *et al.*, 1997, s. 418). Endotoxinemi påverkar funktionen hos flera organ och kan orsaka systemiska symptom som ofta överensstämmer med sjukdomstecknen vid pyometra (Børresen, 1975).

Svenska rekommendationer för antibiotikabehandling vid pyometra

Vid kirurgisk behandling och peritonit

Långvarig klinisk erfarenhet har visat att behandling med antibiotika normalt inte är indicerat i samband med kirurgisk behandling av pyometra och rekommenderas inte om allmäntillståndet hos tiken är opåverkat eller lindrigt-måttligt påverkat (Sveriges Veterinärförbund, 2009; Läkemedelsverket, 2016). Vid måttligt till kraftigt nedsatt allmäntillstånd, vid peritonit eller om risk för septikemi föreligger, är antibiotikabehandling vid pyometra indicerat (Läkemedelsverket, 2016). Ampicillin intravenöst rekommenderas som förstahandspreparat peri-operativt till tikar med måttligt till kraftigt nedsatt allmäntillstånd för att förhindra hematogen spridning av bakterier. En dosering på 40 mg/kg kroppsvikt krävs vanligen för att få full effekt mot *E. coli*, men eftersom det påverkade organet (livmodern) avlägsnas vid kirurgisk behandling anses

en dos på 20 mg/kg kroppsvikt var 4:e till 6:e timme vara tillräcklig vid peri-operativ behandling. Vidare antibiotikabehandling postoperativt behövs normalt inte.

Vid sepsis

Om samtidig bakteriell sepsis misstänks eller konstateras vid pyometra rekommenderas snabb insättning av antibiotika intravenöst (Läkemedelsverket, 2016). Förstahandsval är ampicillin 22 mg/kg kroppsvikt tre (eventuellt fyra) gånger per dygn. Vid svår sepsis eller septisk chock rekommenderas intravenös behandling med enrofloxacin 5 mg/kg kroppsvikt en gång per dygn i kombination med bensylpenicillin 12 mg/kg kroppsvikt fyra gånger per dygn. Anledningen till att behandlingen med enrofloxacin kompletteras med bensylpenicillin är för att säkerställa effekt mot flertalet anaeroba bakterier och streptokocker. Bensylpenicillin finns inte i nuläget inregistrerat som preparat till hund (Fass, 2018) men om en tik med sepsis inledningsvis behandlats med ampicillin och tillståndet förvärras till svår sepsis eller septisk chock kan den behandlingen fortsätta i kombination med enrofloxacin istället för att byta från ampicillin till bensylpenicillin.

Vanliga använda antibiotikasubstanser hos hund inom veterinärmedicin i Sverige

Ampicillin/Amoxicillin (Aminopenicilliner)

Ampicillin och amoxicillin är semisyntetiska bredspektrum-penicilliner som tillhör gruppen betalaktamantibiotika. De har tidsberoende baktericid effekt och hindrar bakteriens cellväggsyntes genom att binda till proteiner i dess cellvägg. Amoxicillin har effekt mot Gramnegativa stavar och många Grampositiva bakterier (Sveriges Veterinärförbund, 2009).

Amoxicillin med klavulansyra

Klavulansyra kan hämma bakteriers betalaktamas, ett enzym som kan bryta ner betalaktamringen i betalaktamantibiotika. På så sätt kan amoxicillin i kombination med klavulansyra utöva sin effekt mot laktamasproducerande bakterier. Denna kombination bör endast användas i situationer då infektion med betalaktamasproducerande bakterier är konstaterad. Detta för att minimera risken för resistensutveckling (Sveriges Veterinärförbund, 2009).

Cefalosporiner

Cefalosporiner är betalaktamantibiotika, och brukar delas in i fyra olika grupper beroende på aktivitetsspektrum. Grupperna går under benämningarna första-, andra-, tredje- och fjärde generationens cefalosporiner (Sveriges Veterinärförbund, 2009). Första generationens cefalosporiner har smalast aktivitetsspektrum. De har god aktivitet mot Grampositiva kocker, men begränsad aktivitet mot Gramnegativa bakterier. Andra generationens cefalosporiner kan motstå effekten av vissa betalaktamaser och har därigenom lite bättre aktivitet mot Gramnegativa bakterier än första generationens. Tredje generationens cefalosporiner står emot effekten av de betalaktamaser som inaktiverar första och andra generationernas substanser och har därför god aktivitet mot många Gramnegativa bakterier. Fjärde generationens cefalosporiner har bredast spektrum och kan motstå en viss del av de betalaktamaser som tredje generationens cefalosporiner inte kan motstå. Fjärde generationens substanser god effekten mot många Gramnegativa bakterier. Tredje- och fjärde generationens cefalosporiner är reserverade för situationer där det inte finns andra effektiva behandlingsalternativ eller i akuta livshotande tillstånd där det inte finns tid att vänta på mikrobiologisk undersökning och

resistensbestämning (2 kap. 11 § 3p. Statens jordbruksverks föreskrifter [SJVFS 2013:42] om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D9).

Trimetoprim-sulfa

Trimetoprim-sulfa är en kombination av de två substanserna trimetoprim och sulfonamid. Verkningsmekanismen går ut på att substanserna blockerar bakteriens folsyrasyntes. Var för sig har de bakteriostatisk effekt, men tillsammans verkar de med baktericid effekt. Denna kombination har god aktivitet mot Gramnegativa bakterier och god till måttlig aktivitet mot Grampositiva bakterier (Sveriges Veterinärförbund, 2009).

Enrofloxacin (fluorokinoloner)

Enrofloxacin ingår i gruppen fluorokinoloner. De har koncentrationsberoende baktericid effekt och verkar genom att hämma bakteriens DNA-duplikation. De har mycket god aktivitet mot aeroba Gramnegativa bakterier (t.ex. *Enterobacteriaceae*) och god till måttlig aktivitet mot Grampositiva kocker. Anaeroba bakterier är relativt okänsliga (Sveriges Veterinärförbund, 2009; Läkemedelsverket, 2016).

Antibiotikarekommendationer i andra länder vid kirurgisk behandling av pyometra

I europeisk litteratur rekommenderar Fontbonne (2010) bredspektrumantibiotika perioperativt till tikar med kraftig systemisk påverkan och att behandlingen, i vissa fall, även kan fortgå postoperativt. Sykes, 2013 rekommenderar, i amerikansk litteratur, att bakterieodling görs på innehållet i uterus och ger exempel på ampicillin med sulbactan (betalaktamashämmare) (Totir *et al.*, 2007) i kombination med antingen en flourokinolon eller en aminoglykosid som lämpliga val av antibiotika. I annan amerikansk litteratur rekommenderas peri-operativ behandling med bredspektrumantibiotika effektiv mot *E. coli* i väntan på resistenssvar (MacPhail, 2012).

Antibiotikaresistens

Spridning av antibiotikaresistenta bakterier är ett världsomfattande problem och kan innebära att, förr icke behandlingsbara sjukdomar, återigen blir dödliga när antibiotika inte längre är effektivt (Ventola, 2015). Resistens kan uppkomma dels spontant genom mutation och nedärvning, men bakterier kan också överföra resistensgener horisontellt inom samma art eller mellan olika arter (zur Wiesch *et al.*, 2011). Bakterier som producerar extended spectrum beta-lactamases (ESBL) är ofta multiresistenta (resistens mot tre eller fler antibiotikum). I en studie av Li *et al.*, (2017) var alla ESBL-producerande *E. coli* multiresistenta (Li *et al.*, 2017). En studie av Belas *et al.* (2014) visade att hundar som behandlats med antibiotika under senaste året löpte större risk att vara bärare av ESBL-producerande *E. coli*.

Restriktiv antibiotikaanvändning kan minska selektionen för resistens hos patogena och icke-patogena bakterier. För att motverka spridning av resistensgener bör därför antibiotika endast användas när det är nödvändigt och när det kan ha effekt. Förebyggande hygienrutiner minskar minska behovet av att använda antibiotika. (Read & Woods, 2014)

Antibiotikaresistens hos hundar med pyometra

Relativt låg andel resistenta *E. coli*-isolat från hundar med pyometra identifierades i en svensk studie av Hagman & Greko (2005), och störst antal stammar var resistenta mot ampicillin (10 %). En större andel resistenta bakterieisolat påvisades i en brasiliansk studie (Coggan *et al.*,

2008). I den studien var 6,8 % av 151 *E. coli* isolat från livmoderinnehållet hos hundar med pyometra resistenta mot ampicillin. Hög förekomst av resistens mot ampicillin sågs också i en nyare brasiliansk av Agostinho *et al.* (2014). Där påvisades multiresistens hos 50 % av 25 pyometra *E. coli* isolat. Störst andel stammar var resistenta mot cefalotin (68 %) och ampicillin (56 %). I studien av Agostinho *et al.* (2014) undersöktes också resistensläget hos *E. coli* i normalfloran i tarmen och munhålan hos tikar med pyometra jämfört med friska tikar. *E. coli* isolerat från tarmens normalflora hos tikar med pyometra visade en högre prevalens av multiresistens jämfört med *E. coli* isolat från tarmens normalflora hos friska tikar. Multiresistenta bakterier hittades i tarmen hos både friska tikar och hos de med pyometra, men andelen med multiresistens var högre hos tikarna med pyometra.

MATERIAL OCH METODER

Utformning av studien och datainsamling

Patientjournaler från Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala, Sverige under åren 2013-2016 användes för denna retrospektiva studie av antibiotikaanvändning vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund. Tikar med diagnoskod för "pyometra" (KA4121) söktes i journalsystemet Trofast på UDS och valdes ut som underlag för studien. Sökningen genererade totalt 886 tikar med sjukdomen.

Utvalda data noterades i Microsoft Excel 2010. Förutom vikt, ålder, antibiotikabehandling och förekomst av urinvägsinfektion (UVI) noterades följande data men analyserades inte vidare: patientnummer, vikt, ålder, symptomdebut, senaste östrus, allmäntillstånd, kroppstemperatur, munsleminnans färg, kapillär återfyllnadstid (CRT), vätskestatus, livmoderns storlek och sjukhusvistelsetidens längd. Vidare noterades förekomst av inappetenz, polyuri, polydipsi, kräkning, diarré, buksmärta, palpabel livmoder, vaginal flytning, peritonit, UVI. Hematologiska och biokemiska data inkluderande: totalantal vita blodceller (LPK), stavkärniga- och segmentkärniga neutrofiler, toxiska neutrofiler, monocyter, hemoglobin, hematokrit, alkalisk fosfatas (ALP), kreatinin (krea), urea, gallsyror, glukos, laktat och C-reaktivt protein (CRP).

Etiskt tillstånd var inte nödvändigt då studien baserades på journaldata som redan fanns tillgängliga.

Inklusionskriterier

Inklusionskriterier för studien var hundar med diagnos pyometra som behandlats kirurgiskt vid UDS under studieperioden. Totalt inkluderades 776 hundar i studien enligt dessa kriterier. Av dessa fanns det 15 hundar där mukometra var sannolikt utifrån det som stod skrivet i journalen. Då diagnosen mukometra inte kunde fastställas utifrån uppgifterna inkluderades dock dessa tikar i studien.

Exklusionskriterier

Totalt exkluderades 110 hundar ur studien. Av dessa var 5 hundar medicinskt behandlade. 81 hundar exkluderades på grund av att de avlivades eller dog innan operation, antingen på grund av dålig prognos (n=10) eller hög ålder, ekonomisk anledning eller andra sjukdomar (n=71). Vidare exkluderades 8 hundar på grund av annan läkemedelsbehandling med systemisk påverkan eller annan allvarlig systemisk sjukdom, inkluderat immunologisk sjukdom (n=3), leukemi (n=1), mjältruftur (n=1), rupturerad gallgång (n=1), gastroenterit med tarmnekros (n=1) och cytostatikabehandling (n=1). Hundar som felaktigt fått diagnoskod pyometra (n=10),

inklusive 5 med post-partum metrit, 3 med icke vätskefylld livmoder, 1 med livmoderomvridning och 1 st med konstaterad mukometra med patologisk-anatomisk diagnos (PAD) exkluderades också från studien. Hundar som opererats på annan klinik än UDS (n=5) eller som endast kom in för obduktion (n=1) exkluderades också från studien. Antibiotikabehandling på grund av andra anledningar än ovan nämnda var inte skäl för exkludering från studien.

Studiepopulation

Medelåldern i den undersökta populationen var 8,0 år. Den yngsta hunden i studien var 6 månader gammal och den äldsta 14 år. Materialet i studien representerade 138 olika raser varav blandras (ca 15 %) var den dominerande rasen följt av golden retriever (ca 7 %) och labradorretriever (ca 6 %). Till rasen tax räknades alla tre storlekar och till pudel räknades alla fyra storlekar. Belgisk vallhund representerade tre (groenendael, malinois, tervueren) av totalt fyra varianter av rasen. Alla raser med olika hårlag och färg räknades in under samma ras, förutom irländsk röd och irländsk röd och vit setter som räknades som två separata raser. En hund angavs med rasen ”ny ras” i journalsystemet Trofast och räknades som en egen ras. Hur raserna sammanställdes har ingen betydelse för resultatet utan gjordes på detta sätt för att förenkla sammanställningen.

Tolkning av patientjournaler

Antibiotika

All antibiotikaanvändning noterades enligt följande uppdelning: Pre-operativ antibiotika, intra-operativ antibiotika och postoperativ antibiotika. Pre-operativ antibiotika var all antibiotika som enligt journaltext gavs till hunden från 7 dagar innan operationsdag till induktion vid operation. Antibiotika som gavs till hunden mer än 7 dagar innan operation bedömdes inte höra till den kirurgiska behandlingen och redovisas därmed inte i denna studie. Pre-operativ antibiotika kunde vara förskrivet eller ordinerat av veterinär på UDS eller veterinär på annan klinik. Intra-operativ antibiotika var all antibiotika som enligt journaltexten gavs till hunden mellan induktion och extubering på UDS. Post-operativ antibiotika var all antibiotika som enligt journaltext gavs till hunden eller förskrevs av veterinär på UDS upp till tre veckor efter operationsdagen. Tre veckor valdes som tidsgräns för att inkludera tid för stygntagning (upp till 14 dagar) med en marginal på sju dagar.

Vidare uppdelning gjordes efter anledning till insatt antibiotikabehandling för att sortera ut de hundar som fick antibiotika endast på grund av andra anledningar än pyometra och få en mer exakt uppgift på antalet hundar som behandlas peri-operativt på grund av sjukdomen. Uppdelningen gjordes också för att identifiera vilka antibiotikasubstanser som gavs till hundar med pyometra.

Urinvägsinfektion (UVI)

I förekommande fall noterades UVI. Bakterieväxt på odling med kommentar från behandlande veterinär bekräftade diagnosen. Bakterieväxt utan kommentar tolkades inte som UVI i denna studie eftersom växten kan ha fler orsaker.

Statistisk analys

Deskriptiva analyser i studien gjordes med hjälp av programmet Microsoft Excel 2010, Microsoft®, Redmond, USA (Förenta staterna). Uträkning av medelålder och standardavvikelse gjordes i programmet Minitab18, Minitab Ltd., Brandon, Storbritannien.

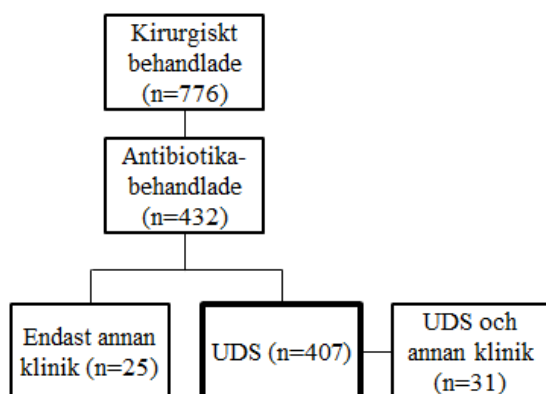
Litteratursökning

Litteraturen består av både böcker, artiklar och lagtext. Artikelsökning gjordes i databasererna PubMed, Web of Science, Google Scholar, och Scopus. Följande sökord användes i olika kombinationer: pyometra, dog, canine, antibiotic, resistance, ESBL, risk, factors, AMR, CRP, peritonitis och mortality. Referenslistor i vetenskapliga artiklar och böcker användes också för att söka upp vidare litteratur.

RESULTAT

Antibiotikaanvändning vid kirurgisk behandling

Av de 776 tikar som ingick i studien behandlades 432 med antibiotika (figur 1). Av dessa fick 52,4 % (407/776) antibiotika någon gång under sin vistelse på UDS. 31/432 tikar behandlades först med antibiotika pre-operativt på annan klinik och behandlingen med antibiotika fortsatte sedan på UDS. 25/432 tikar behandlades enbart med antibiotika pre-operativt på annan klinik än UDS. Hos 4 av dessa 25 hundar fanns ingen tidsangivelse i journalen för när hunden fick antibiotika. Antibiotikasubstanser som använts på annan klinik än UDS finns presenterade i tabell 1, se bilaga 2, tabell 7 för läkemedelsnamn.



Figur 1. Översikt över antibiotikaanvändning på olika kliniker hos kirurgiskt behandlade hundar med pyometra. n=antal hundar.

Endast annan klinik= antal tikar som behandlats med antibiotika pre-operativt enbart på annan klinik än Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU). UDS= antal tikar som behandlats med antibiotika på UDS. UDS och annan klinik= antal tikar som fått fortsatt antibiotikabehandling på UDS efter att ha behandlats med antibiotika på annan klinik pre-operativt.

Tabell 1. Antibiotikaanvändning pre-operativt på annan klinik än Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala hos 25 tikar med pyometra

Antibiotikasubstanser	Antal tikar (n)
Aminopenicillin	26
Aminopenicillin med klavulansyra	13
Övriga/okänt	10
Enrofloxacin	6
Klindamycin	1

En och samma hund kan ha fått endast en antibiotikasubstans eller flera olika i kombination.

Orsak till antibiotikabehandling

Andra anledningar till antibiotikabehandling än pyometra var sjukdomar och problematik som hunden haft antingen innan den diagnosticerades med pyometra, sjukdomar som misstänktes i samband med diagnosticering av pyometra eller sjukdomar eller komplikationer som uppstod under eller efter operationen. Inkluderande en eller flera av följande sjukdomar/problem: kraftig parodontit/stomatit, fistulerande flegmon/abscess, mastit, misstänkt anaplasma/borrelia, diarré, hemorragisk enterit, tarminfektion, operation av knöl, misstänkt leverproblematik, svansskada, ledspolning/septisk artrit, hudinfektion, hotspot, ytlig pyodermi, djup pyodermi, operation av nybildning i caecum, furunkulos i tassarna, kräkning under narkosen, sårinfektion, bukbräck, nefros på grund av skadad uretär och stump-pyometra.

Totalt behandlades 407 tikar med antibiotika på UDS. Av dessa behandlades 90,7 % (369/407) med antibiotika på grund av pyometra och 9,3 % (38/407) endast på grund av andra anledningar. De tikar som behandlades med antibiotika endast på grund av andra anledningar tas inte med i vidare beräkningar. Det var 2,9 % (12/407) som behandlades med antibiotika både på grund av pyometra och andra anledningar, och ingår i det antal som behandlades på grund av pyometra (369/407). Det var 47,6 % (369/776) av de kirurgiskt behandlade tikarna som behandlades med antibiotika på grund av pyometra.

Antibiotikabehandling i förhållande till operation (se Tabell 2-3 och Diagram 1-2)

Tabell 2. Antal tikar med pyometra som behandlades med antibiotika på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) (n=369)

I förhållande till operation	Antal n (%)
Endast pre-operativt	38 (10,3 %)
Pre- och intra-operativt	8 (2,7 %)
Endast intra-operativt	29 (7,9 %)
Intra- och post-operativt	51 (13,8 %)
Endast post-operativt	99 (26,8 %)
Pre- och post-operativt	141 (38,2 %)
Pre-, intra- och post-operativt	35 (9,5 %)

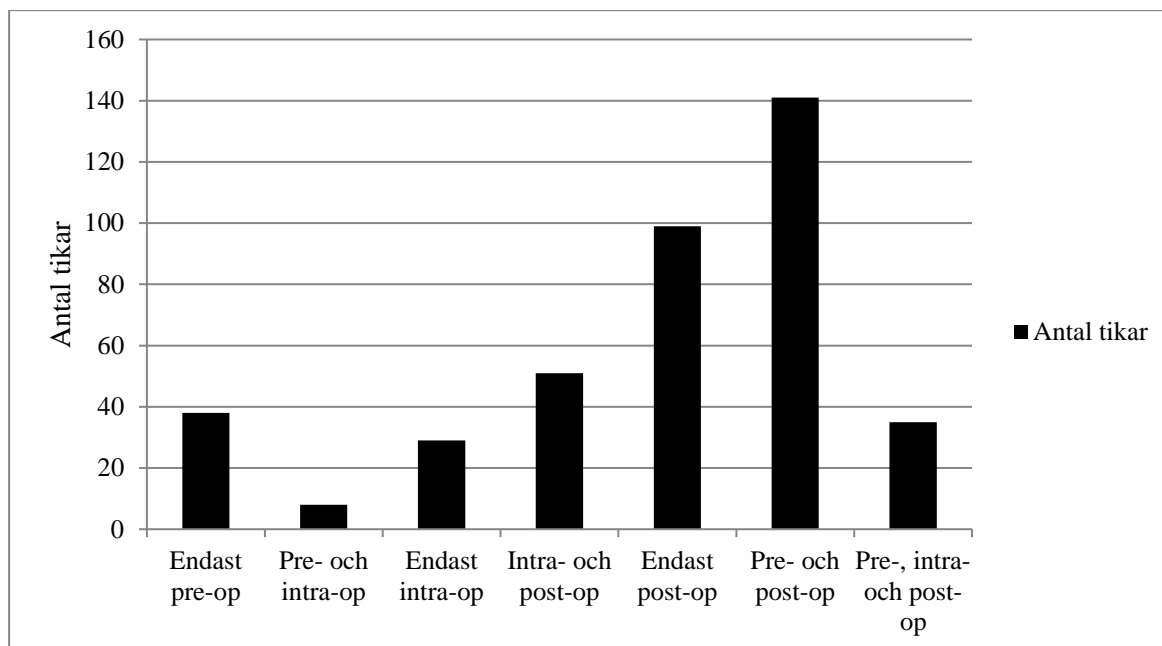


Diagram 1. Antal tikar med pyometra som behandlades med antibiotika på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) (n=369).

Endast pre-op= tikar behandlade med antibiotika endast pre-operativt. Pre- och intra-op= tikar behandlade med antibiotika pre- och intra-operativt. Endast intra-op= tikar behandlade med antibiotika endast intra-operativt. Intra- och post-op= tikar behandlade med antibiotika intra- och post-operativt. Endast post-op= tikar behandlade med antibiotika endast post-operativt. Pre- och post-op= tikar behandlade med antibiotika pre- och post-operativt. Pre-, intra- och post-op= tikar behandlade med antibiotika pre-, intra- och post-operativt.

Tabell 3. Antal tikar med pyometra som behandlades med antibiotika på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) (n=369)

I förhållande till operation	Antal n (%)
Totalt pre-operativt	189 (51,2 %)
Totalt intra-operativt	124 (33,6 %)
Totalt post-operativt	293 (79,4 %)

Uppdelningen i förhållande till operation visar totala antalet tikar behandlade med antibiotika pre-operativt, intra-operativt och post-operativt. En och samma hund kan ha behandlats både pre-, intra- och post-operativt.

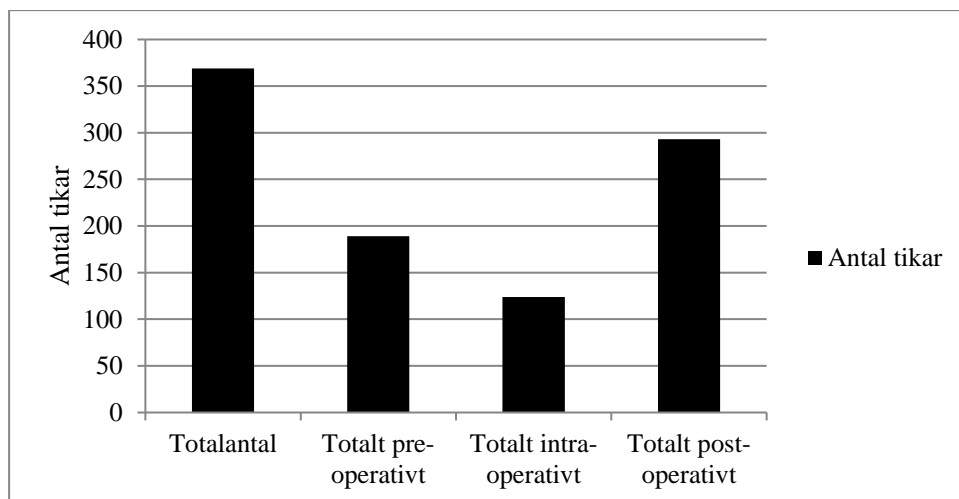


Diagram 2. Antal tikar med pyometra som behandlades med antibiotika på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) (n=369).

Uppdelningen i förhållande till operation visar totala antalet tikar behandlade med antibiotika pre-operativt, intra-operativt och post-operativt. En och samma hund kan ha behandlats både pre-, intra- och post-operativt.

Antibiotikasubstanser givna vid UDS på grund av pyometra (Se Tabell 4)

Tabell 4. Antibiotikasubstanser givna på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) till 369 tikar med pyometra

Antibiotikasubstans	Antal hundar (n)			
	Totalt pre-operativt (n=189)	Totalt intra-operativt (n=124)	Totalt post-operativt (n=293)	Totalantal (n=369)
Aminopenicillin	185 (97,9 %)	120 (96,8 %)	288 (98,3 %)	365 (98,9 %)
Enrofloxacin	7 (3,7 %)	6 (4,8 %)	55 (18,8 %)	60 (16,3 %)
Metronidazol	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	7 (2,4 %)	7 (1,9 %)
Trimetoprim-sulfa	1(0,5 %)	0 (0,0 %)	6 (2,0 %)	6 (1,6 %)
1:a gen cefalosporin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,7 %)	2 (0,5 %)
Aminopenicillin med klavulansyra	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,7 %)	2 (0,5 %)

En och samma hund kan ha fått flera olika antibiotikasubstanser i kombination. Se bilaga 1, tabell 7 för läkemedelsnamn. 1:a gen= första generationens.

Mortalitet och antibiotikaanvändning

Antal överlevande hundar var 756/776 (97,4%). Av dessa överlevande, behandlades 51,7% (391/756) med antibiotika medan 45,0% (340/756) inte behandlades med antibiotika. Det var 20 tikar med pyometra som dog eller avlivades intra- eller post-operativt (se Tabell 5).

Tabell 5. Antal tikar med pyometra som dog eller avlivades intra- eller post-operativt (n=20)

Utfall	Antal	Antal som inte behandlats med antibiotika	Antal som behandlats med antibiotika
Död/avlivad ^a	15	0	15
Död/avlivad ^b	5	4	1

a= på grund av komplikationer eller dålig prognos till pyometra. b= på grund av andra anledningar än pyometra inkluderade förstorat hjärta och blåsljud (n=1), kostnadsrestriktioner (n=1), neoplasi lever med dålig prognos (n=1), blödningskomplikation på grund av reaktion mot suturmateriel vid cervix (n=1), aggressivt beteende (n=1).

DISKUSSION

Antibiotikabehandling i förhållande till operation

Den här studien är den första i världen, till författarens vetskap, som har undersökt antibiotikabehandling vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund. Resultaten visade att lite mindre än hälften (47,6 %) av de kirurgiskt behandlade tikarna med pyometra också behandlades med antibiotika.

Tabell 3 och diagram 2 visar totala antalet tikar behandlade med antibiotika pre-, intra-, respektive post-operativt. Dessa resultat visar att det fanns en skillnad i när, i förhållande till operation, som tikarna behandlades med antibiotika. Tikarna i studien behandlades med antibiotika i högre grad post-operativt (79,4 %) än pre-operativt (51,2%) och intra-operativt (33,6 %). Tabell 2 och diagram 1 ger en mer detaljerad bild över när hundarna, i förhållande till operation, behandlades med antibiotika och även dessa resultat anger att det fanns en skillnad i när, i förhållande till operation, som hundarna behandlas med antibiotika. Exempelvis var andelen tikar som behandlades med antibiotika endast post-operativt (26,8 %) markant större än gruppen som endast fick pre-operativt (10,3 %) och endast intra-operativt (7,9 %). Skillnaden i dessa andelar kan tyda på att det gjordes en utvärdering från fall till fall och bedömning om antibiotikabehandling är nödvändigt, vilket i sin tur kan tyda på att den svenska antibiotikapolicyn följdes i det avseendet.

Att det var flest hundar som behandlades post-operativt kan förklaras av att operationen kan ge makroskopisk information om exempelvis peritonit. Pyometra är en allvarlig sjukdom där risken för sepsis och peritonit är stor och det kan vara på grund av detta som del hundar behöver antibiotikabehandling post-operativt. För att ta reda på om det går att minska antibiotikaanvändningen och durationen vid pyometra hos hund ytterligare torde prospektiva studier undersöka det bättre.

Relativt få hundar behandlas med antibiotika intra-operativt (33,6 %) (tabell 3 och diagram 2). Anledningen till det är troligen hur informationen registrerats i samband med datainsamlingen. Antibiotika som registrerats som intra-operativt är endast den antibiotika som givits mellan induktion och extubering. Antibiotika administreras vanligen jämt fördelat över dygnet och behöver händelsevis inte inträffa vid tidpunkten för operation. Andelen hundar behandlade med antibiotika intra-operativt ligger därmed i underkant mot verkligheten.

Mortalitet och antibiotikaanvändning

Nästan hälften (45,0 %) av tikarna tillfrisknade utan att någon antibiotikabehandling insattes. Ingen av de tikar som inte behandlades med antibiotika dog på grund av komplikationer eller dålig prognos till pyometra (tabell 4). En anledning till detta kan vara att sjukdomsgraden vid pyometra kan variera och att de tikar som fick antibiotika var sämre och hade dålig prognos för överlevnad. Dessa resultat visar att antibiotika kan undvikas i stor utsträckning utan att medföra någon fara för tikens liv, förutsatt att noggrann klinisk bedömning görs enligt gällande rutiner på UDS, SLU. Resultaten i studien stödjer därmed att det i de flesta fall är säkert att följa de svenska antibiotikarekommendationerna vid pyometra (Sveriges Veterinärförbund, 2009). Antibiotika är en effektiv behandling vid bakteriella infektioner (Sveriges veterinärförbund, 2009), men kan också göra skada genom att bidra till ökad resistensutveckling (zur Wiesch *et al.*, 2011) och i vissa fall ge biverkningar hos den enskilda individen (Fass.se, 2016). Förväntad nytta av antibiotikaanvändning bör därför vägas mot eventuella oönskade effekter (Sveriges veterinärförbund, 2009).

En möjlig anledning till att bredare spektrum av antibiotika används i vissa andra länder kan vara att resistensläget skiljer sig från det i Sverige. I två brasilianska studier var resistensen mot amoxicillin 68,9 % respektive 56 % hos *E. coli* stammar isolerade vid pyometra (Coggan *et al.*, 2008; Agostinho *et al.*, 2014) medan andelen resistent stammar endast var 10 % i en svensk studie (Hagman & Greko, 2005). Studien av Agostinho *et al.* (2014) påvisade dessutom högre grad av multiresistens hos undersökta *E. coli*-stammar jämfört med studien från Sverige. Alla tre studier använde likvärdiga metoder för resistensbestämning. Studien av Agostinho *et al.* (2014) hade dock markant färre *E. coli*-isolat (25) än den svenska studien (136). Coggan *et al.*, (2008) undersökte liknande antal (151) *E. coli* isolat som i den svenska studien vilket tyder på att resistensläget kan se annorlunda ut i olika länder och bör tas i beaktning vid val av antibiotikum. Hänsyn bör dock tas till att studierna utfördes vid olika tidpunkter (år 2005, 2008 och 2014) då resistensläget kan ändras över tid. Andra eventuella anledningar, än olika resistenslägen, till att antibiotikarekommendationer skiljer sig åt i olika delar av världen kan dels bero på olika traditioner kring antibiotikaanvändning i samhället och varierande hygienrutiner på djurkliniker i olika länder.

Anledningar till antibiotikabehandling

I den här studien räknades urinvägsinfektion (UVI) och/eller pyelonefrit som komplikation till pyometra eftersom flera studier har visat att de ofta förekommer samtidigt med sjukdomen (Sandholm *et al.*, 1975; Hagman & Kühn, 2002; Hagman & Greko, 2005).

De flesta antibiotikabehandlingar insattes på grund av pyometra 90,7 % (369/407). En liten andel (9,3 %) av tikarna med pyometra behandlades med antibiotika på grund av andra anledningar. I denna studie räknades vissa komplikationer (sårintektion, stump-pyometra och bukbräck) som komplikationer till det operativa ingreppet och inte till grundorsaken pyometra. Exempelvis är sårintektion en komplikation till alla typer av kirurgiska sår (MacPhail, 2012).

Bukbråck kan inträffa som komplikation till OHE i och med buköppning. Även stump-pyometra är en känd komplikation till OHE. Om komplikationerna istället hade räknats som komplikationer till pyometra hade andelen tikar med komplikationer varit större. Andra sjukdomar/problem som, i denna studie, inte räknats som komplikation/sjukdomstecken till pyometra, exempelvis septisk artrit, hemorragisk enterit och diarré kan även vara associerade med pyometra. Motiveringen av behandlande veterinär i journaltexten avgjorde anledning till antibiotikabehandling och då de tveksamma fallen var enstaka torde de inte ha påverkat resultatet i någon större omfattning.

Antibiotikasubstanser och kombinationer givna på grund av pyometra

Aminopenicilliner var den vanligast använda antibiotikasubstansen (98,9 %) (tabell 6). Näst vanligast var enrofloxacin (16,3 %). De andra substanserna gavs endast till enstaka individer. Breddning från aminopenicillin till andra antibiotikum skedde i huvudsak post-operativt. Några angivna anledningar till breddning av antibiotika var att hunden hade fortsatt nedsatt allmäntillstånd eller var buköm postoperativt och inte blev bättre trots behandling med aminopenicillin, eller att hunden utvecklade peritonit. Dessa resultat visar att de svenska rekommendationerna följdes avseende val av antibiotika vid pyometra (Sveriges Veterinärförbund, 2009; LäkeMedelsverket, 2016).

Antibiotikaanvändning på andra kliniker

Uppgifter gällande antibiotika som gavs till hunden av djurägaren eller förskrevs av veterinär på annan klinik än UDS baserades på anamnesticke uppgifter i journaltexten. Denna information har inte hög säkerhet eftersom det var ofullständiga sekundära uppgifter från djurägaren. Uppgifterna innehöll många gånger bristande information angående vilken typ av antibiotika som gavs (tabell 1), anledning till antibiotikabehandling, behandlingens längd eller när hunden senast fått antibiotika. På grund av detta användes därför inte denna information i vidare sammanställning av antibiotikaanvändning.

Studiens betydelse

Resultaten av denna studie, som visade att nästan hälften av kirurgiskt behandlade tikar med pyometra tillfrisknar utan behandling med antibiotika, är värdefulla då de visar att svensk antibiotikapolitik fungerar. Resultaten skulle också kunna ligga till grund för framtagning av antibiotikarekommendationer internationellt gällande både när antibiotika är indicerat och vilka substanser som är lämpliga. Avseende val av antibiotikasubstanser bör hänsyn tas till att resistensläget kan skilja sig åt mellan länder, och lokala studier är önskvärda (Hagman & Greko, 2005; Coggan *et al.*, 2008; Agostinho *et al.*, 2014). Resultaten av detta arbete kanske också kan bidra till en säker minskning av användningen av antimikrobiella preparat vilket är till fördel både för den enskilda individen och i arbetet för att minska resistensutvecklingen globalt. Liknande studier gällande antibiotikaanvändning kan med fördel göras för fler sjukdomar för att undersöka hur väl antibiotikarekommendationer fungerar och efterföljs.

Felkällor

Studien är baserad på retrospektiva data och är därmed beroende av vad som skrivits ner i varje enskild hunds journal. Patienterna hanterades på olika sätt av olika veterinärer och varierande mängd journaltext fanns att tillgå från fall till fall. I den här studien skedde sammanställningen av data av två personer. Retrospektiva data ger utrymme för subjektiva bedömningar och därför sattes fasta ramar upp för att få så konsekvent data som möjligt. Kvalitetssäkring utfördes

genom att tveksamma fall diskuterades mellan de personer som sammanställde datafilen och handledaren för att få så konsekventa bedömningar som möjligt. Trots detta krävdes ibland exkludering av data och subjektiva bedömningar. Insamling av data och många beräkningar gjordes manuellt vilket gör det möjligt för felskrivningar. Den insamlade datan gick därför igenom flertalet gånger för att leta efter fel. Det är sannolikt att materialets stora urval kompenserar för eventuella kvarstående enstaka felskrivningar. Dessa fel borde därmed inte påverka resultatet i någon större utsträckning.

Framtida studier

Mortalitet/morbiditet i förhållande till om tikarna fått antibiotikabehandling eller inte går inte att jämföra utifrån retrospektiva data då de tikar som fick antibiotika hade sämre prognos till att börja med. Detta studeras bäst i en prospektiv studie.

Antibiotikabehandlingens längd (duration) har, i denna studie, inte studerats. Antibiotikabehandlingens längd bestämdes på individnivå och varierade mycket. Optimal behandlingstid för antibiotika vid pyometra torde studeras bäst i en prospektiv studie, det vill säga för att ta reda på hur snabbt det är säkert att avsluta en insatt antibiotikabehandling och korta möjliga behandlingstid. Vidare prospektiva studier vore av värde för att undersöka om det går att minska antibiotikaanvändningen och durationen vid pyometra hos hund ytterligare.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis visade studiens resultat att de svenska antibiotikarekommendationerna efterföljdes. Lite mer än hälften av alla tikar med pyometra behandlades med antibiotika. Studien visade också att nästan hälften av alla tikar med pyometra i denna studiepopulation tillfrisknade efter kirurgisk behandling utan peri-operativ antibiotika. Resultatet visade därmed att antibiotika kan undvikas i stor utsträckning utan att medföra någon fara för tikens liv, förutsatt att noggrann klinisk bedömning görs enligt gällande rutiner på UDS, SLU.

REFERENSER

- Agostinho, J.M.A., De Souza, A., Schocken-Iturrino, R.P., Beraldo, L.G., Borges, C. A., Avila, F.A. & Marin, J.M. (2014). Escherichia Coli Strains Isolated from the Uteri Horn, Mouth, and Rectum of Bitches Suffering from Pyometra: Virulence Factors, Antimicrobial Susceptibilities, and Clonal Relationships among Strains. *International Journal of Microbiology*, 2014, artikel ID 979584, doi:10.1155/2014/979584. [2017-11-01]
- Andersen, P.H. (1992). Bakterielle Toxiner I den Veterinaera Klinik 2. Endotoxiner-Struktur og Biologi. *Dansk Veterinaertidsskrift*, 27: 508-517.
- Barfield, D.M., Tivers, M.S., Holahan, M., Welch, K., House, A. & Adamantos, S.E. Retrospective Evaluation of Recurrent Secondary Septic Peritonitis in Dogs (2000-2011): 41 Cases. (2016) *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26: 281–87.
- Bogaerts, P., Huang, T.D., Bouchahrouf, W., Bauraing, C., Berhin, C., El Garch, F., Glupczynski, Y. & ComPath Study Group. (2015). Characterization of ESBL- and AmpC-Producing Enterobacteriaceae from Diseased Companion Animals in Europe. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 21: 643–50.
- Bush, M., Carno, M.A., St Germaine, L. & Hoffmann, D.E. (2016). The Effect of Time until Surgical Intervention on Survival in Dogs with Secondary Septic Peritonitis. *The Canadian Veterinary Journal*, 57: 1267–1273.
- Børresen, B. (1975). Pyometra in the Dog – A Pathophysiological Investigation I. The Pyometra syndrome, a review. *Nordisk Veterinaer Medicine*, 27:508-517.
- Børresen, B. (1979). Pyometra in the Dog. II. – A Pathophysiological Investigation II. Anamnestic, clinical and reproductive aspects. *Nordisk Veterinaer Medicine*, 31: 251-257.
- Børresen, B. & Næss, B. (1977). Microbial, Immunological and Toxicological Aspects of Canine Pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 18: 569-571.
- Coggan, J.A., Melville, P.A., de Oliveira, C.M., Faustino, M., Moreno, A.M., Benites, N.R. (2008). Microbiological and Histopathological Aspects of Canine Pyometra. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39:477-483.
- Corrada, Y., Arias, D., Rodriguez, R., Tortora, M., Gobello, C. (2006). Combination Dopamine Agmonist and Prostaglandin Agonist Treatment of Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *Theriogenology*, 66: 1557-1559.
- Dabrowski, R., Kostro, K. & Szczubial, M. (2013). Concentrations of C-Reactive Protein, Serum Amyloid A, and Haptoglobin in Uterine Arterial and Peripheral Blood in Bitches with Pyometra. *Theriogenology*, 80: 494-497.
- Davidson, A.P. (2014). Female and Male Infertility and Subfertility. I: Nelson, R.W. & Cuoto, C.G. *Small Animal Internal Medicine*. 5 uppl. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier , 951-965. Tillgänglig: <https://books.google.se/books> [2017-12-01]
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch: Should the Two Entities be Disconnected?. *Theriogenology*, 55: 1509-1519.
- Dow, C. (1957). The Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *The Veterinary Record*, 69: 1409-1414.
- Dow, C. (1958). The Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *The Veterinary Record*, 70: 1102-1108.
- Dow, C. (1959a). Experimental Reproduction of the Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 78: 267-278.

- Dow, C. (1959b). The Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 69: 237-250.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B.N., Hedhammar, A., Olson, P. & Lagerstedt, A.-S. (2001). Breed Risk of Pyometra in Insured Dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15: 530–538.
- Fass.se (2016-08-11). *Vetrimoxin® vet*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&npId=19941125000033> [2017-12-11]
- Fass.se (2018-01-16). *Sökresultat för "Bensylpenicillin"*.
<https://www.fass.se/LIF/result?query=Bensylpenicillin&userType=1> [2018-01-16]
- Fieni, F. (2006). Clinical Evaluation of the Use of Aglepristone, with or without Cloprostenol, to Treat Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in Bitches. *Theriogenology*, 66: 1550-1556.
- Fontbonne, A. (2010). Clinical Approach to Conditions of the Non-Pregnant and Neutered Bitch. I: England, G.C.W. & von Heimendahl, A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*. 2 uppl. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 166-184.
- Fransson, B., Lagerstedt, A.-S., Hellmen, E., & Jonsson, P. (1997). Bacteriological Findings, Blood Chemistry Profile and Plasma Endotoxin Levels in Bitches with Pyometra or other Uterine Diseases. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine*, 44: 417–426.
- Hagman, R. & Greko, C. (2005). Antimicrobial Resistance in Escherichia Coli Isolated from Bitches with Pyometra and from Urine Samples from other Dogs. *The Veterinary Record*, 157: 193-197.
- Hagman, R., Kindahl, H. & Lagerstedt, A.-S. (2006). Pyometra in Bitches Induces Elevated Plasma Endotoxin and Prostaglandin F2 α Metabolite Levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47: 55–68.
- Hagman, R. & Kühn, I. (2002). Escherichia Coli Strains Isolated from the Uterus and Urinary Bladder of Bitches Suffering from Pyometra: Comparison by Restriction Enzyme Digestion and Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *Veterinary Microbiology*, 84: 143-153.
- Hardy, R.M. & Osborne, C.A. (1974). Canine Pyometra: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Uterine and Extra-Uterine Lesions. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 10: 245-268.
- Hotchkiss, R.S. & Karl, I.E. (2003). The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348: 138-150.
- Jitpean, S., Ambrosen, A. Emanuelson, U. & Hagman, R. (2017). Closed Cervix is Associated with More Severe Illness in Dogs with Pyometra. *BioMed Central Veterinary Research*, doi: 10.1186/s12917-016-0924-0. [2017-11-01]
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O.V., Pettersson, A & Egenvall, A. (2012). Breed variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47:347-350.
- Jitpean, S., Pettersson, A., Höglund, O.V., Ström-Holst, B., Olsson, U. & Hagman, R. (2014b). Increased Concentrations of Serum Amyloid A in Dogs with Sepsis Caused by Pyometra. *BioMed Central Veterinary Research*, doi: 10.1186/s12917-014-0273-9. [2017-11-01]
- Jitpean, S., Ström-Holst, B., Emanuelson, U., Höglund, O.V., Pettersson, A., Alneryd-Bull, C. & Hagman, R. (2014a). Outcome of Pyometra in Female Dogs and Predictors of Peritonitis and Prolonged Postoperative Hospitalization in Surgically Treated Cases. *BioMed Central Veterinary Research*, doi, 10.1186/1746-6148-10-6. [2017-11-01]

- Karlsson, I. (2015). *Cytokines as Diagnostic Biomarkers in Canine Pyometra and Sepsis*. Diss. Uppsala: Sveriges Lantbruksuniversitet.
- Krekeler, N., Marena, M.S., Browning, G.F., Holden, K.M., Charles, J.A. & Wright, P.J. (2012). Uropathogenic Virulence Factor FimH Facilitates Binding of Uteropathogenic Escherichia Coli to Canine Endometrium. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 35: 461–67.
- Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J-L., Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP//ATS/SIS/ International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29: 530-538.
- Li, S., Liu, J., Zhou, Y. & Miao, Z. (2017) Characterization of ESBL-Producing Escherichia Coli Recovered from Companion Dogs in Tai'an, China. *Journal of Infection in Developing Countries*, 11: 282–86.
- Läkemedelsverket (2016). *Dosering av Antibiotika till Hund – Behandlingsrekommendation*. Uppsala: Läkemedelsverket. (Information från Läkemedelsverket Supplement 2016:27(6): 4-17)
- MacPhail, C.M. (2012). Surgery of the Reproductive and Genital Systems. *Small Animal Surgery*. I: Fossum, T.W. 4 uppl. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 780-855. Tillgänglig: <https://books.google.se/books> [2017-12-01]
- Read, A.F. & Woods, R.J. (2014). Antibiotic Resistance Management. *Evolution, Medicine, and Public Health*, doi: 10.1093/emph/eou024. [2017-11-02]
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Rubinfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellingham, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., French, C.J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J.L., Hollenberg, S.M., Jones, A.E., Karnad, D.R., Kleinpell, R.M., Koh, Y., Lisboa, T.C., Machado, F.R., Marini, J.J., Marshall, J.C., Mazuski, J.E., McIntyre, L.A., McLean, A.S., Mehta, S., Moreno, R.P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T.M., Perner, A., Plunkett, C.M., Ranieri, M., Schorr, C.A., Seckel, M.A., Seymour, C.W., Shieh, L., Shukri, K.A., Simpson, S.Q., Singer, M., Thompson, B.T., Townsend, S.R., Van der Poll, T., Vincent, J.-L., Wiersinga, W.J., Zimmerman, J.L., Dellinger, R.P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 43, 304–377.
- Rubio, A., Boyen, F., Tas, O., Kitshoff, A., Polis, I., Van Goethem, B. & De Rooster, H. Bacterial Colonization of the Ovarian Bursa in Dogs with Clinically Suspected Pyometra and in Controls. (2014). *Theriogenology*, 82: 966–971.
- Sandholm, M., Vasenius, H. & Kivistö, A.K. "Pathogenesis of Canine Pyometra". *Journal of the American Veterinary Medical Association* 167: 1006–1010.
- Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D9.
- Sveriges Veterinärförbund (2009). *Sveriges Veterinärförbunds Antibiotikapolitik för Hund- och Kattsjukvård*. Reviderad november 2009. Stockholm: Sveriges veterinärförbund. Tillgänglig: <http://www.svf.se/sv/Forbundet/Policydokument/> [2017-12-06]
- Sykes, J.E. (2013). Antimicrobial Drug Use in Dogs and Cats. I: Giguère, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 5 uppl. New Jersey: Wiley, 473-494.
- Totir, M.A., Helfand, M.S., Carey, M.P., Sheri, A., Buynak, J.D., Bonomo, R.A., Carey, P.R. (2007). Sulbactam Forms Only Minimal Amounts of Irreversible Acrylate-Enzyme With SHV-1 Beta-Lactamase. *Biochemistry*, 46: 8980-8987.

- Teunissen, G.H.B. (1952). The Development of Endometritis in the Dog and the Effect of Oestradiol and Progesterone on the Uterus. *Acta Endocrinologica*, 9: 407-420.
- Ventola, C.L. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis, Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40: 277-283.
- Watts, J.R., Wright, P.J. & Whithear, K.C. (1996). Uterine, Cervical and Vaginal Microflora of the Normal Bitch Throughout the Reproductive Cycle. *Journal of Small Animal Practice*, 37: 54-60.
- Willard, M.D. (2014). Disorders of the Peritoneum. I: Nelson, R.W. & Cuoto, C.G. *Small Animal Internal Medicine*. 5 uppl. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier , 492-500. Tillgänglig: <https://books.google.se/books> [2017-12-01]
- Zur Wiesch, P.A., Kouyos, R., Engelstädter, J., Regoes, R.R., Bonhoeffer, S. (2011). Population Biological Principles of Drug-Resistance Evolution in Infectious Diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 11: 236-247.

BILAGA 1

Tabell 7: Antibiotika som givits till 776 kirurgiskt behandlade tikar med pyometra på UDS och andra kliniker

Antibiotikasubstans	Läkemedelsnamn
Aminopenicillin	Doktacillin®, Meda AB, Solna, Sverige
	Vetrimoxin® vet., Ceva Animal Health, Lund, Sverige
	Bimoxyl vet., Ceva Animal Health, Lund, Sverige
	Ampivet vet., Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö, Sverige
	Amimox, Meda AB, Solna, Sverige
	Amoxicillin Merck NM, Merck NM AB, Solna, Sverige
Aminopenicillin med klavulansyra	Synulox® vet., Orion Pharma Animal Health, Sollentuna, Sverige
	Noroclav vet., N-vet AB, Uppsala, Sverige
Enrofloxacin	Baytril ® vet., Bayer Animal Health, Köpenhamn, Danmark
Klindamycin	Clindabuc® vet., Ceva Animal Health, Lund, Sverige
Trimetoprim-sulfa	Tribissen ® vet., Intervet AB, Stockholm, Sverige
	Bactrim®, Roche AB, Solna, Sverige
1:a gen cefalosporin	Cefaseptin, Vetoquinol Scandinavia AB, Åstorp, Sverige
	Kefavet® vet., Orion Pharma Animal Health, Sollentuna, Sverige
Metronidazol	Flagyl®, Sanofi AB, Stockholm, Sverige
Övriga/okänt	Ab
	Pc
	Strep