



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukokortikoiders inverkan på fertiliteten hos ston med kvarstående betäckningsinducerad endometrit

Anne Eriksson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 28

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukokortikoiders inverkan på fertiliteten hos ston med kvarstående betäckningsinducerad endometrit

Glucocorticoids effect on fertility in mares with persistent mating-induced endometritis

Anne Eriksson

Handledare:

Helena Öhrvik, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Carina Ingvast Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Anne Eriksson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 28
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Glukokortikoider, endometrit, fertilitet, ston, insemination,

Key words: Glucocorticoids, endometritis, fertility, mares, insemination.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Vad är kvarstående betäckningsinducerad endometrit?	3
Allmänt om glukokortikoider	5
PMIE och glukokortikoider	6
PMIE och NSAID	9
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING	14

SAMMANFATTNING

Kvarstående endometrit efter betäckning eller insemination, ”*perstistant mating-induced endometritis*” (PMIE) har länge orsakat problem med fertiliteten hos ston och anses i vissa fall vara den största anledningen till infertilitet. Ett av de tydligaste tecknen på att ett sto drabbats av PMIE är att det finns ≥ 2 cm vätska i livmodern 6-24 timmar efter betäckning/insemination. Det inte har funnits några standardiserade behandlingsprotokoll för PMIE men nya studier har visat en markant ökning i dräktighetsfrekvensen när ston som identifierats som predisponerade för PMIE har behandlats med glukokortikoider innan betäckning/insemination. När ston med antingen tidigare oförklarad infertilitet eller tidigare symptom på PMIE behandlats med prednisolon innan insemination har dräktighetsprocenten ökat från 3% till 65% dräktighet samt från 0% till 64,5% dräktighet. Behandlingen har inte ökat dräktighetsfrekvensen då den administrerats efter ovulation när tydliga tecken på PMIE har uppstått. Det har inte heller visat på någon påverkan i dräktighetsfrekvensen hos normala friska ston som behandlats med glukokortikoider. Risker med glukokortikoidbehandling i betäcknings- och inseminationssammanhang har identifierats då långvarig administrering förhindrar höjning av luteiniserande hormon (LH) och därmed hämmar ovuleringen. Det finns därför många frågor kvar att besvara kring användandet av glukokortikoider i betäckningssammanhang. Studier gjorda på liknande sätt men med behandling med non-steroidal anti-inflammatorisk drog (NSAID) har utförts och visar på mycket intressanta resultat med en ökning från 22% till 88% dräktighet hos ston med PMIE. Eftersom NSAID-preparaten medför mindre risk för biverkningar än glukokortikoider är detta ett potentiellt alternativ till behandling av PMIE. Mer forskning krävs för att få svar på exakt vilka ston som ska behandlas samt vilken behandling och dosering som är säkrast för stoet och ger en ökning av dräktigheten.

SUMMARY

Persistent mating-induced endometritis (PMIE) has caused problems with fertility in mares for many years and is regarded as one of the major causes for infertility. One of the most prominent signs that a mare suffers from PMIE is that uterine fluid ≥ 2 cm is present 6-24 hours after mating. There has been no standardization for treating this PMIE, but recent studies have shown a dramatic increase in pregnancy rates when mares with PMIE have been treated with glucocorticoids. When mares chosen for their unexplained infertility or previous history of PMIE was treated with prednisolone the pregnancy rates increased from 3% to 65% and from 0% to 64,5%. Treatment with glucocorticoids hasn't increased pregnancy rates when administered after ovulation or when signs of PMIE already have occurred. Neither has it been shown any benefit when treating healthy mares with glucocorticoids. Risks with long term administration have been identified as glucocorticoids inhibits the increase in luteinizing hormone (LH) and thereby inhibits ovulation. There are many questions left unanswered regarding the use of glucocorticoids and fertility. Similar studies using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have shown interesting results with an increase in pregnancy rates from 22% to 88% in mares with PMIE. Since NSAID has significantly lower risks for side effects than glucocorticoids they are a viable option in the treatment of PMIE. More research is needed, particularly to answer questions of which mares to treat and how to treat them to increase the pregnancy rate.

INLEDNING

När ston betäcks eller insemineras uppstår det en naturlig inflammation i livmodern (Troedsson, 2008). Om denna inflammation kvarstår kan den orsaka fertilitetsstörningar hos stoet då det får en så kallad ”*persistent mating-induced endometritis*” (PMIE) (Samper, 2009). Endometriten i stort har under de senaste 40-50 åren varit den största orsaken till infertilitet (Liu & Troedsson, 2008; Samper, 2009) och cirka 15% av alla ston lider av PMIE (Troedsson, 2008). Generell behandling av endometrit är bland annat sköljning av livmodern, uteruskontraherande medel samt antibiotikabehandling, men dessa har inte alltid visat sig vara tillräckliga då många ston fortfarande inte går att få dräktiga trots behandling (LeBlanc, 2010). Forskning gjord på senare år har indikerat att behandling med glukokortikoider hjälper dessa ston att bli av med endometriten och därmed också ökar fertiliteten hos dem. Syftet med detta arbete är att undersöka nya behandlingsalternativ för PMIE, med fokus framförallt på användandet av glukokortikoider och dess påverkan på dräktighetsfrekvensen.

MATERIAL OCH METODER

Huvuddelen av materialet har hämtats från databasen *PubMed*. Först sökte jag generellt kring ämnet och använde sedan samma sökord som i funna artiklar för att hitta fler inom samma område. Sökord som användes var *glucocorticoid**, *dexamethasone*, *prednisolone*, *endometrit**, *PMIE*, *persistent*, *fertility*, *mare**. Många artiklar har hittats genom att se relevanta artiklars referenser.

LITTERATURÖVERSIKT

Vad är kvarstående betäckningsinducerad endometrit?

Endometrit hos ston kan delas in i tre olika typer, - akut endometrit, kronisk infektion och PMIE. Vanliga behandlingar hos alla typer av endometrit har varit sköljning av livmodern med fysiologisk NaCl-lösning, behandling med uteruskontraherande läkemedel (ex. oxytocin) och intra-uterina infusioner av antibiotika. Men dessa har inte visats sig vara effektiva vid alla former av endometrit (LeBlanc, 2010). Kanske beroende på att majoriteten av ston med vätska i livmodern efter insemination har negativa bakterieodlingar (Watson, 2000). I nya behandlingsstrategier ingår därför att även korrigerar felaktigt inflammationssvar, neutralisera bakterier och kontrollera den inflammation som kommer efter betäckning/insemination. För detta krävs att man kan kontrollera längden och typ av svar på inflammationen. (LeBlanc, 2010)

Anledningen till det inflammatoriska svaret i livmodern efter betäckning/insemination är att rensa ut överbliven sperma, sädesvätska, eventuella patogener och skräp som kan följt med in

(Troedsson, 2008; Samper, 2009). Då man förr trodde att endometrit berodde på bakteriell kontamination gick alla åtgärder för att häva detta tillstånd ut på att hitta rätt antibiotika (Troedsson, 2006). Majoriteten av ston klarar av att rena livmodern själva, och därmed bli av med inflammationen. En kvarstående inflammation leder oftast till tidig luteolys av gulkroppen och abort på grund av de förhöjda prostaglandin (PGF 2α)-nivåerna, eller till en skada på embryot och därmed abort (Troedsson, 1997; Watson, 2000). Enbart hos de ston som inte klarar att bli av med endometriten leder betäckning/insemination till PMIE (Troedsson, 2008).

Ett antal faktorer predisponerar för PMIE såsom felaktig anatomi (ex felaktigt lutande vulva), nedsatt kontraktilitet i livmodern, dåligt immunförsvar, mucusproduktion etcetera. PMIE drabbar särskilt äldre ston samt äldre ston som betäcks för första gången. Tyvärr visar inte många ston tecken innan insemination på att de lättare får en kvarstående inflammation, utan detta blir först tydligt efter insemination då de redan utvecklat PMIE. (Samper, 2009) Om ett sto visar tecken innan på att de är predisponerade för PMIE är det vanligaste tecknet att >2 cm vätska ses i livmodern vid ultraljudsundersökning under östrus (Brinsko, 2003).

De ston som misstänks ha utvecklat PMIE är de med vätska i livmodern 6-24 timmar efter insemination, eller de med historia av PMIE (Troedsson, 2008). Bucca *et al.* (2008) satte upp tio olika riskfaktorer för att lättare identifiera ston med PMIE. Fler riskfaktorer innebär att ett sto har större risk för att utveckla PMIE. Dessa tio riskfaktorer inkluderade tidigare historia av infertilitet, positiv bakterieodling, vätska i livmodern vid olika tidpunkter innan eller efter betäckning/insemination, onormal anatomi samt tidigare Caslick-operation¹ som inte reparerats efter fölning.

¹ Caslick = För att skydda stoet mot infektioner, eller förhindra dem att ”dra luft” sys lite av vulvan ihop. Detta görs främst på ston med bakåtlutande eller insjunken vulva

Allmänt om glukokortikoider

Kortikotropin-frisättande hormon (CRF) aktiverar frisättningen av adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) vilket är det hormon som styr över frisättningen och syntetiseringen av glukokortikoider från binjurebarken. Frisättningen av CRF styrs via negativ *feedback* vilket innebär att CRF hämmas av höga koncentrationer glukokortikoider i blodet. Receptorer för glukokortikoider finns i stort sett i alla typer av vävnader. Glukokortikoider passerar cellmembranet och binder till de intracellulära receptorerna i cytoplasman och gör att receptorkonfirmationen ändras. Vilket påverkar transkriptionen av gener som både kan hämmas eller induceras. (Rang *et al.*, 2007)

Oavsett tidpunkt för insättning vid inflammation hämmar glukokortikoider inflammationen effektivt. Dess effekt är väldigt komplex och varierar mellan olika organ och vävnader. Några exempel på effekter är minskad aktivering av T-hjälparceller, neutrofiler och makrofager, samt minskat uttryck av cyklo-oxygenas-2 (COX-2). Då cyklo-oxygenas-1 (COX-1) uttrycks kontinuerligt i de flesta vävnader och celler är COX-2 inducerbar i celler och vävnader vid inflammation och främjar fler inflammatoriska mediatorer. Genom att minska uttrycket av COX-2 så minskas produktionen av prostaglandiner i området för inflammation. Den negativa *feedback*mekanismen innebär att exogent tillsatta glukokortikoider medför en direkt sänkning av den egna produktionen, på grund av detta är utfasning av läkemedlet ofta nödvändigt vid längre tids behandling med glukokortikoider. Hämmningen av inflammatoriska mediatorer leder även till att övriga immunreaktioner, än den behandlingen med glukokortikoider är ämnad för, också hämmas. Detta kan leda till att även okomplicerade infektioner blir allvarliga om inte adekvat immunsvaret finns. (Rang *et al.*, 2007) Oönskade effekter uppstår i stort sett alltid efter höga doser eller långa behandlingar med glukokortikoider. Glukokortikoidernas biverkningar är främst katabola i sin natur, exempelvis binjurebarksatrofi, muskelnedbrytning, svårigheter med glukosupptag, sekundär påverkan på aldosteron (elektrolytpåverkan) samt vätskeansamling etcetera. (Soma, 2005; Rang *et al.*, 2007)

När man nämner effektiviteten hos olika typer av glukokortikoider jämförs de mot kroppens egna kortisol=1. Affinitet för glukokortikoidreceptorerna är 2,2 för prednisolon och 7,1 för dexametason, vilket innebär att båda två har högre affinitet än kortisol och är därmed mer potenta. Deras anti-inflammatoriska effekt är högre än kortisol där prednisolon ligger på 4 och dexametason på 30. Dexametason har alltså en högre effektivitet som anti-inflammatoriskt ämne än både kortisol och prednisolon. Både prednisolon samt dexametason klassas som glukokortikoider som skall användas när anti-inflammatoriska och immunosuppressiva egenskaper önskas. Dexametason har en lång duration efter oralt intag. (Rang *et al.*, 2007) En enda dos av dexametason påverkar frisättningen av endogena kortikosteroider i minst 96 timmar efter administrering. Studier har visat att farmakologiska effekter kan uppmätas efter samma tid, 96 timmar. (Soma, 2005; Rang *et al.*, 2007)

PMIE och glukokortikoider

Det har visat sig att behandling med glukokortikoider till ston med PMIE kan höja dräktighetsfrekvensen (Troedsson *et al.*, 2008) och olika studier har under de senaste åren genomförts för att undersöka hur glukokortikoider påverkar dräktighetsfrekvensen hos ston.

Dell'Aqua Jr. *et al.* gjorde 2006 en studie för att ta reda på hur livmoderns inflammationssvar efter insemination påverkade dräktighetsfrekvensen. Trettio friska ston samt 15 ston med tidigare historia av vätskeansamling i livmodern efter insemination ingick i studien. Alla ston inseminerades utan behandling i första brunsten, i andra brunsten gavs glukokortikoidbehandling i form av 0,1mg/kg prednisolon acetat (Predef[®]). Behandlingen genomfördes fem gånger med 12 timmars mellanrum, de fyra första behandlingarna gavs innan inseminationen och den femte i samband med insemination. Dräktighetsfrekvensen skiljde sig inte hos friska ston med eller utan behandling. Hos ston som tidigare uppvisat problem steg dräktighetsfrekvensen från 3% till 65% (Tabell 1). Författarna drog slutsatsen att den låga dräktighetsfrekvensen hos de ston med vätskeansamling utan behandling troligen berodde på inflammationssvaret i livmodern och att glukokortikoidbehandlingen kunde vara ett alternativ att dämpa detta och därmed få dem dräktiga. (Dell'Aqua Jr. *et al.*, 2006)

En liknande studie gjord 2008 av Papa *et al.* undersökte effekten av glukokortikoidbehandling och påverkan på dräktighetsfrekvensen. Trettio friska ston användes och inseminerades både med och utan behandling i två olika brunster. Bland de friska stona behandlades hälften av stona (15st) vid både första och andra brunsten så att bägge brunsterna fick ston utan och med behandling. Femton ston med historia av PMIE inseminerades utan övrig behandling i första brunsten, i andra brunsten gavs behandling med 0,1mg/kg prednisolon (Predef[®]). Behandlingen började när stona uppvisade en follikel på 35mm och fortsatte ges var tolfte timma tills stona ovulerade. Ingen skillnad i dräktighetsfrekvens sågs bland friska ston, bland de ston med tidigare historia av PMIE gick dräktigheten upp från 0% till 64,5% (Tabell 1). (Papa *et al.*, 2008)

Tabell 1. Dräktighet i procent med (m) och utan (u) behandling (beh) med prednisolon

	Dell,Aqua Jr. et al., 2006	Papa et al., 2008 Brunst 1	Papa et al., 2008 Brunst 2
Friska ston u beh.	40	40	40
PMIE ston u beh.	3	0	-
Friska ston m beh.	44	38	45
PMIE ston m beh.	65	-	64,5

Även andra glukokortikoider än prednisolon har använts i studier för att studera dess effekt på dräktighetsfrekvensen. En studie gjord 2008 av Bucca *et al.* studerade effekten av behandling med dexametason i betäckningssammanhang. Negativa biverkningar av att använda dexametason i samband med insemination undersöktes och inga negativa biverkningar kunde ses. Olika riskfaktorer för att identifiera ston med PMIE fastlades för att studera vidare hur de svarade på behandling av dexametason. Studien innefattade 347 ston i åldrarna 2-25 år som inseminerades eller betäcktes med hingstar med känd fertilitet. Ston predisponerade för PMIE gavs dexametason i samband med betäckning/insemination och 29,6% av stona i studien uppvisade två till fyra riskfaktorer. Som i tidigare studier skiljde sig inte dräktighetsfrekvensen hos friska ston med eller utan behandling. Inte heller sågs i denna studie signifikant skillnad i dräktighetsfrekvens hos ston med fler riskfaktorer än två. Dock syntes tydligt att dräktighetsfrekvensen sjönk med ökande antal riskfaktorer (Tabell 2). Ingen behandling innan insemination gavs, vilket skedde i de tidigare studierna. (Bucca *et al.*, 2008)

Tabell 2. Dräktighet i procent hos ston med (m) eller utan (u) behandling (beh) med dexametason (efter figur från Bucca *et al.*, 2008)

Antal riskfaktorer	0	1	2	3	4
u beh	69	59	44	21	0
m beh	74	50	70	57	50

Lägst dräktighetsfrekvens hade ston med riskfaktorerna ≥ 2 cm vätska i livmodern innan eller efter insemination samt att vätskan i livmodern kvarstod 36 timmar efter insemination, detta i kombination med en cervix som inte har förmågan att dilatera (Tabell 3). (Bucca *et al.*, 2008)

Tabell 3. Dräktighet i procent hos ston med fyra av de riskfaktorer som hade mest inverkan på dräktighetsfrekvensen, med (m) eller utan (a) behandling (beh) med dexametason (efter figur från Bucca *et al.*, 2008)

Typ av riskfaktor	≥ 2 cm vätska i livmodern innan insemination	Onormal cervix	≥ 2 cm vätska efter insemination	Kvarstående vätska 36 timmar efter insemination
u beh	42	17	40	24
m beh	52	50	62	61

Trots att många studier visat på bra effekt av glukokortikoider för att höja dräktighetsfrekvensen finns studier som inte visat någon signifikant skillnad. En av dem är Vandaele *et al.*'s studie gjord 2010 där effekten av att ge behandling med glukokortikoider efter insemination kontrollerades. Ston (n=359) på två olika stuterier delades in i tre olika grupper och kontrollerades. Grupp två och tre gavs behandling med dexametason sex till tolv timmar efter insemination. Till skillnad mot tidigare studier sågs här inget samband mellan behandlingen och ökning av dräktighetsfrekvensen, varken hos de med eller utan vätska i livmodern före inseminering. Inte heller något samband mellan åldern och påverkan på dräktighetsfrekvens med dexametasonbehandling sågs. Enda tydliga skillnaden i dräktighetsfrekvens var mellan ston med vätska i livmodern där frekvensen var lägre än de

utan vätska i livmodern. Om resultatet i studien beror på att givan enbart gavs efter insemination eller för att dosen var betydligt lägre än de i tidigare studier framgår inte. (Vandaele *et al.*, 2010)

Det är sedan tidigare känt att långvarig administrering av glukokortikoider påverkar äggstockarna. Detta kan innebära motsatt effekt än önskat vid behandling av PMIE. Ferris & McCue (2010) studerade glukokortikoidernas effekt på LH-nivåerna vid långvarig administrering. Arton ston delades in i tre olika grupper och gavs olika behandlingar². Behandlingen startade när en follikel på 35mm sågs vid ultraljud och gavs i ytterligare 5 dagar. Endogena kortisolhalter och LH-halten mättes och jämfördes mellan de olika grupperna, vid första dagen av behandling skiljde sig inte LH-nivåerna mellan dem. Hos de ston som inte ovulerade syntes senare i studien en signifikant lägre nivå av LH. Ferris & McCue (2010) påvisade att dexametason 0,05 mg/kg per dag under östrus ger en sådan hämning av LH att risk för utebliven ovulationen uppstår (40% ovulerade). Om denna effekt beror på hämning av GnRH, hämning av LH-utsöndring från adenohipofysen eller på grund av direkt effekt på äggstockarna är inte klarlagt. Då inga studier gjorts för att fastställa minsta dosen utan dessa oönskade effekter kan inte behandlingar med dexametason längre än en till två dagar rekommenderas i dessa sammanhang. (Ferris & McCue, 2010)

² Behandlingsgrupperna var dexametason 0,05mg/kg iv två ggr dagligen, prednisolon 0,5mg/kg *per os* två gånger dagligen, placebo (melass)

PMIE och NSAID

Eftersom studier visar på ökad dräktighet när inflammationen i livmodern dämpas med hjälp av glukokortikoider är det mycket intressant att även titta på effekten av ett annat inflammationsdämpande läkemedel – *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID).

NSAID är en läkemedelsgrupp som har anti-inflammatoriska egenskaper genom att de modifierar den inflammatoriska reaktionen via en hämning av COX (prostaglandiner som produceras från arakidonsyra i en process som katalyseras av COX är potenta mediatorer i inflammationsprocessen. De hämmar svullnad, smärta, rodnad etcetera som alla är associerade med inflammation. (Rang *et al.*, 2007) Däremot hämmar NSAID inte aktivering eller migreringen av inflammatoriska celler som glukokortikoider. Som med alla läkemedel kan oönskade effekter uppstå vid användandet och vanliga biverkningar av NSAID är gastrointestinala störningar, hudreaktioner och njurproblem. Då NSAID inte har samma systemiska effekt som glukokortikoider är risken för biverkningar mindre än vid användandet av glukokortikoider. (Rang *et al.*, 2007)

Då NSAID i likhet med glukokortikoider påverkar COX-2 aktiviteten negativt borde de ha samma effekt på fertiliteten hos ston med PMIE (Rojer & Aurich, 2010). Försök med embryotransfer har visat att NSAID påverkat dräktighetsfrekvensen positivt (Koblischke *et al.*, 2008). Samma ston användes i två år. Första behandlingen gavs när ett embryo hittades som skulle transfereras. Behandlingen var startdos med flunixin meglumine och därefter vedaprofen *per os* två gånger dagligen i tre dagar efter embryoöverföringen. Studien är väl designad vilket innebär att många osäkerhetsfaktorer eliminerades och effekten av NSAID-behandlingen får större trovärdighet att vara orsaken till de förändrade dräktighetsresultaten. Av de 14 mottagarston som behandlades med NSAID var elva (79%) fortfarande dräktiga efter sex till åtta dagar och bara en av stona kastade (aboterade) efter det. Av de sex ston som inte behandlades blev bara en dräktig, men kastade tidigt. Det är troligt att NSAID bidrog till den ökade dräktigheten och borde enligt Koblischke *et al.* övervägas att bli rutinbehandling vid embryotransfer. (Koblischke *et al.*, 2008)

Vedaprofen har använts som behandling mot inflammatoriska tillstånd hos häst, och har visats hämma inflammation i livmodern hos mottagarston vid embryotransfer (Koblischke *et al.*, 2008; Rojer & Aurich, 2010) därav testades dess effekt på ston med PMIE. Behandlingsgruppen gavs 2 mg/kg vedaprofen *per os* och därefter 1mg/kg vedaprofen *per os* dagligen med start en dag före första inseminationen och fortsatte tills en dag efter ovulation. Utan behandling blev två av nio (22%) ston dräktiga, men med behandling blev sju av åtta (88%) ston dräktiga. Rojer & Aurich (2010) anser att NSAID kan ha en positiv effekt och med mindre negativa systemiska effekter än jämfört med glukokortikoider. Denna studie gjordes dock med ett litet antal ston och varierande hingstar. (Rojer & Aurich, 2010)

Skillnader i dräktighetsfrekvenser syns mellan ston med och utan symtom på PMIE och behandling (Tabell 4). Sammantaget visar studierna att behandling med glukokortikoider och NSAID hjälper stona att bli av med inflammationen och därmed höja dräktighetsfrekvensen. Alla ston med symtom på PMIE som gavs behandling innan insemination/betäckning visar en höjning av dräktighetsfrekvensen med en fallande ordning efter hur tidigt behandlingen påbörjades.

Tabell 4. Sammanfattande tabell över dräktighet i procent efter olika behandlingar

	Utan behandling	Med behandling		
		prednisolon	dexametason	vedaprofen
<u>Dell' Aqua Jr.et al., 2006</u>				
Friska ston	40	44		
PMIE ston	3	65		
<u>Papa et al., 2008</u>				
Friska ston ³	40	38		
Friska ston ⁴	40	45		
PMIE ston	0	64,5		
<u>Rojer & Aurich, 2010</u>				
	22			88
<u>Koblischke et al., 2008</u>				
	0			71
<u>Bucca et al., 2008⁵</u>				
≥2cm v in insem.	42		52	
≥2cm v eft insem.	40		62	
v 36h eft insem.	24		61	
<u>Vandaele et al., 2010⁶</u>				
Stuteri 1	50,7		55,4	
Stuteri 2	45,5		45,5	

³ Första brunsten

⁴ Andra brunsten

⁵ Enbart de riskfaktorer med högst incidens användes. Vätska (v) innan (in) och efter (eft) insemination (insem) Dräktighet räknat i procent och antal brunster. Behandling gavs i samband med betäckning/insemination

⁶ Enbart de som fick behandling i form av 20mg dexametason togs med. Behandling gavs sex till tolv timmar efter betäckning/insemination

DISKUSSION

Problematiken med PMIE har varit och kommer att vara en komplex fråga. Det finns många frågetecken både med avseende på hur ston som är predisponerade för PMIE ska identifieras samt vilken form av behandling som ska användas. Eftersom glukokortikoider ger en stor effekt på alla kroppens celler (Rang *et al.*, 2007) bör ett sto inte behandlas innan seminering utan misstanke om PMIE föreligger. Risken finns även att detta ger helt omvänd effekt med utebliven ovulering (Ferris & McCue, 2010). Det är viktigt att komma ihåg att en övergående inflammation efter betäckning eller insemination är helt normalt (Troedsson, 2008). Därför kan inte någon effekt på dräktighetsfrekvensen ses hos friska ston.

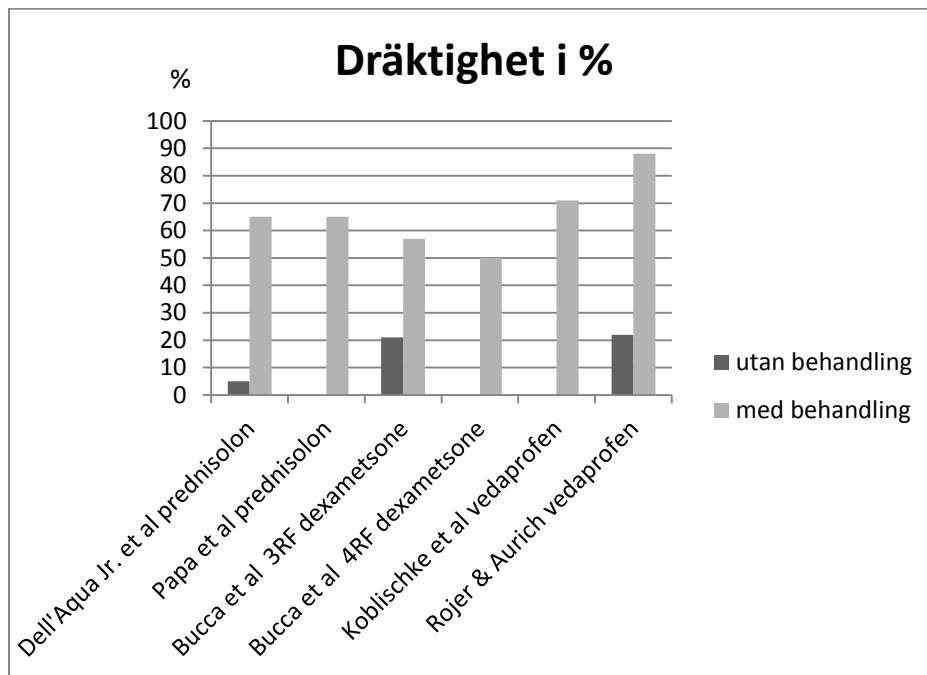
Det har inte alltid framgått i studierna exakt vilka symtom stona med PMIE har haft innan/efter insemination, och därför är det svårt att säga om urvalet har skiljt sig mycket mellan studierna. Oförändrade resultat har setts hos ston som klassats som friska det vill säga ingen studie har kunnat visa på öknings av dräktighetsfrekvens hos ston utan tecken på PMIE. Inget tyder därmed på att urvalet av ston med eller utan PMIE har gått till på olika sätt. Ingen har kunnat visa på några allvarliga negativa effekter av behandlingarna i dessa försök. Dock kan utebliven ovulering, som visades med användandet av dexametason (Ferris & McCue, 2010), betraktas som en allvarlig bieffekt när målet är en dräktighet.

I studierna av Dell'Aqua Jr. *et al.* (2006) och Papa *et al.* (2008) användes prednisolon och anmärkningsvärda resultat presenterades där dräktighetsfrekvensen gick från 3% till 65% (Dell'Aqua Jr. *et al.*, 2006) respektive från 0% till 64,5% (Papa *et al.*, 2008). Den behandling de gav borde inte heller ha påverkat ovulationen vid jämförande mot Ferris & McCue's studie (Dell'Aqua Jr. *et al.*, 2006; Papa *et al.*, 2008 gav 0,1mg/kg prednisolon, Ferris & McCue gav 0,5mg/kg prednisolon *per os*). Det mest intressanta med jämförandet mot Ferris & McCue's studie (2010) är att de ston som behandlades med prednisolon hade högre halt LH dag två till fyra av behandlingen än någon av de övriga grupperna. Denna behandlingsform med prednisolon är därför lovande och mycket intressant att få fram fler studier på.

Anledningen till att använda dexametason i Bucca *et al.*'s studie (2008) var den högre potensen hos läkemedlet som gav möjligheten att ge en bolusgiva. Studierna före och efter Bucca *et al.* (2008) nämner mer eller mindre enbart ≥ 2 cm vätska i livmodern som tecken på PMIE. Även om Bucca *et al.* (2008) också fick en ökning i dräktighetsfrekvens hos de ston som hade detta tecken så visade de på att fler orsaker, och ofta i kombination, spelar stor roll. Detta ger en intressant återspeglning till problematiken i att identifiera vilka ston som är predisponerade att få PMIE och därmed bör behandlas. Med den dosering som Bucca *et al.* (2008) gav är det förvånande att inte ovulationsstörningar sågs. Ferris & McCue (2010) fick en utebliven ovulering på 60% (endast två av fem ovulerade) men Bucca *et al.*'s (2008) studie visar inte på några sådana tendenser (Bucca *et al.*, 2008 gav genomsnittligen 0,1 mg/kg dexametason, mot Ferris & McCue, 2010 som gav 0,05 mg/kg dexametason IV 2 ggr/dagligen). Frågan är om det då kan antas att en bolusgiva med dexametason inte förhindrar en LH stigning så som långtidsbehandling gör. Men eftersom en hämning av LH

sågs redan dag två då dexametason administrerades blir det en väldigt osäker behandling utan vidare studier (Ferris & McCue, 2010).

Att glukokortikoider och NSAID hjälper att öka dräktighetsfrekvensen hos ston med PMIE är väldigt tydligt i de få studier som gjorts (Figur 1). Även att dräktighetsfrekvensen är betydligt sämre hos ston med PMIE än friska ston. Som jag uppfattar det så har det inte funnits någon standardiserad behandling att ge dessa ston för att lösa problemet utan behandlingen har inriktat sig på att hjälpa stoet att själv bli av med inflammationen genom exempelvis uteruskontraherande läkemedel och sköljning.



Figur 1. Dräktighet i procent hos ston med PMIE, med eller utan behandling. Enbart de ston med tre till fyra riskfaktorer har tagits med från Bucca et al. 's studie för bättre jämförande.

Figur 1 visar en tydlig ökning i dräktigheten hos de ston som gavs behandling. Studierna visar även på att ett sto som lider av PMIE har väldigt liten chans att bli dräktig utan behandling.

Med tanke på just riskerna med glukokortikoidanvändning (Rang *et al.*, 2007; Ferris & McCue., 2010; Rojer & Aurich., 2010) är NSAID ett intressant alternativ som behandling. De två studier med NSAID-preparat visar också på de största ökningarna i dräktighetsfrekvens hos ston med PMIE av alla nämnda studier. Fler studier med glukokortikoider och NSAID, var för sig eller i kombination, hade varit väldigt intressant att se.

Slutsatsen är att glukokortikoider kan höja dräktighetsfrekvensen hos ston med PMIE om de administreras i rätt dos och vid rätt tidpunkt. Behandling med prednisolon är dock mer beprövad än behandling med dexametason i dessa sammanhang. Eftersom ingen ökning av dräktighetsfrekvensen sågs mellan dem finns heller ingen anledning att ge en mer potent glukokortikoid som dexametason. NSAID visar samma tendens som glukokortikoider att hjälpa ston med PMIE och därmed höja dräktighetsfrekvensen. Sammanfattningsvis så tror jag att både glukokortikoider och NSAID har en framtid som behandlingsalternativ inom hästaveln, men för att det ska ske krävs betydligt mer forskning.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Brinsko, S. P., Rigby, S. L., Varner, D. D., Blanchard, T. L. (2003). A practical method for recognizing mares susceptible to post-breeding endometritis. *AAEP proceedings, reproduction*, 49, 363-365.
- Bucca, S., Carli, A., Buckley, T., Dolci, G., Fogarty, U. (2008). The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, 70, 1093-1100.
- Dell'Aqua Jr, J. A., Papa, F. O., Lopes, M. D., Alvarenga, M. A., Macedo, L. P., Melo, C. M. (2006). Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Animal reproduction science*, 94, 270-273.
- Ferris, R. A., McCue, P. M. (2010). The effects of dexamethasone and prednisolone on pituitary and ovarian function in the mare. *Equine veterinary journal*, 42, 438-443.
- Koblichke, P., Budik, S., Muller, J., Aurich, C. (2009). Practical experience with the treatment of recipient mares with a non-steroidal anti-inflammatory drug in an equine embryo transfer programme. *Reproduction in domestic animals*, 45, 1039-1041.
- LeBlanc, M. M. (2010). Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post-mating-induced endometritis in the mare. *Reproduction in domestic animals*, 45, 21-27.
- Liu, I. K. M., Troedsson, M. H. T. (2008). The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: Yesterday and today. *Theriogenology*, 70, 415-420.
- Papa, F. O., Dell'Aqua Jr, J. A., Alvarenga, M. A., Melo, C. M., Zahn, F. S., Lopes, M. D. (2008). Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde*, 24 (1), 79-82.
- Rang, H., P., Dale, M., M., Ritter, J., M., Flower, R., J. (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. uppl. Philadelphia. Churchill Livingstone.
- Roger, H., Aurich, C. (2010). Treatment of Persistent mating-induced endometritis in mares with the non-steroid anti-inflammatory drug vedaprofen. *Reproduction in domestic animals*, 45, 458-460.
- Samper, J. C. (2009). Breeding management of the problem mare. I: *Equine breeding management and artificial insemination*. Second edition. Saunders, an imprint of Elsevier inc. Kap 13.

- Soma, L. R., Uboh, C. E., Luo, Y., Guan, F., Moate, P. J., Boston, R. C. (2005). Pharmacokinetics of dexamethasone with pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the effect of dexamethasone on endogenous hydrocortisone and cortisone in the horse. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 28, 71-80.
- Troedsson ,M. H. T. (1997). Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*, 13, 516-520.
- Troedsson, M. H. T. (2006). Breeding-induced endometritis in mares. *Veterinary clinics of north America, Equine Practice*, 22, 705-712.
- Troedsson, M. H. T. (2008). Problems after breeding. *Journal of equine veterinary science*, Vol 28, No 11, 635-639.
- Vandaele, H., Daels, P., Piepers, S., LeBlanc, M. (2010) Effect of post-insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Animal reproduction science*, 121, 110-112
- Watson, E. D. (2000). Post-breeding endometritis in the mare. *Animal reproduction science*, 60-61, 221-232.