



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kontraceptiva läkemedel för honkatt

Amanda Winblad von Walter

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 01

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kontraceptiva läkemedel för honkatt

A Comparative Study of Contraceptive Pharmaceuticals for the Female Feline

Amanda Winblad von Walter

Handledare:

Elisabeth Persson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

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: --

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 01
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Felin, p-piller, kontraceptiv gnrh-agonist, progestiner, melatonin

Key words: Feline, birth control, contraceptive gnrh-agonist, progestins, melatonin

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METOD	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Kattaveln i Sverige	4
Östrushämmande läkemedel hos katt	9
<i>Progestiner</i>	10
<i>GnRH-agonister</i>	11
<i>Melatonin</i>	12
DISKUSSION	13
Kontraceptiva läkemedel	13
Val av behandling	13
<i>Progestiner ger allvarliga biverkningar</i>	13
<i>Reversibiliteten av GnRH-agonister är inte klarlagd</i>	13
<i>Melatonin är inte fullt utforskat</i>	14
Slutsats	14
REFERENSER.....	16

SAMMANFATTNING

Studien jämför tre grupper av farmakologiska preparat som kan åstadkomma kontroll av östrus hos honkatt, progestiner, GnRH-agonister och melatonin.

Progestiner är hormoner som verkar kontraceptivt genom att ge negativ feedback på både hypofysen och hypotalamus. Vid behandling med progestiner minskar östrogen- och progesteronnivåer.

GnRH-agonister liknar det naturliga hormonet GnRH. Ständiga GnRH-påslag desensibiliserar hypofysen och GnRH-receptorerna nedregleras vilket leder till att det endogena GnRH blir verkningslöst, och varken LH eller FSH kan frisättas.

Melatonin är ett naturligt hormon som påverkar dygns- och årsrytmen. Vid kontinuerligt melatoninpåslag luras det endokrina systemet in i en årstidsbunden anöstrus.

Efter en kort bakgrund om vikten av en effektiv, reversibel östrushämning och en översikt av honkattens reproduktion redovisas fakta om de tre farmakologiska substanserna. Aspekter som tas i beaktande är främst användarvänlighet och biverkningar. Slutligen vägs de olika läkemedlen mot varandra. Slutsatsen dras att progestiner är att föredra vid mycket korta behandlingar, men vid längre tids behandling är biverkningarna oacceptabla. Melatoninimplantat behöver utforskas innan de kan användas storskaligt men förutsättningarna för att de kan komma att bli ett bra komplement till de övriga två är mycket goda och GnRH-agonister är att föredra för längre behandlingar, över ett år, men behandlingens effekt är svår att tidsbestämma. Om inte bibehållen avelsförmåga efterfrågas är kirurgisk kastrering att föredra.

SUMMARY

This study compares three separate pharmacological contraceptives for use in female domestic felines, those being progestins, GnRH-agonists and melatonin.

Progestins are a group of hormones that when used as a contraceptive, give negative feedback to the pineal gland as well as the hypothalamus. By doing so the pharmaceutical decimates the production of both endogenous progesterone and estrogen and the treated animal will not go into heat.

GnRH-agonists are made to resemble the natural hormone GnRH. When used as a contraceptive the continuous high levels of GnRH-agonists will desensitize the pineal gland to endogenous GnRH and the release of LH and FSH is completely inhibited.

Melatonin is a natural hormone that varies along with the amount of light received by the retina, thus inducing the yearly cycle. If a cat is treated with melatonin, the endocrine system will go into seasonal anoestrus.

This study first presents background information on feline (female) reproduction as well as use and side effects of the aforementioned pharmacological substances. This study concludes with a direct comparison of the contraceptive alternatives and conclusions, with respect to treatment simplicity and side effects are drawn. Progestins are effective in short term treatment. Extended treatment however can yield unacceptable side effects. Melatonin implants, is a promising compliment to other compared methods of contraception, are still in a developmental stage and more research will be needed to reach reliable conclusions. GnRH agonists are preferred for long term treatment, though the timeline of the treatment can be difficult to predict. Surgical castration is to be preferred in most cases, exempting animals intended for breeding.

INLEDNING

Kontraceptiva läkemedel för honkatter är användbara när löp och dräktighet inte är önskat men kirurgisk kastrering av någon anledning inte är efterfrågat eller genomförbart. En anledning kan vara att honans avelsförmåga ännu inte går att till fullo utvärdera på grund av kattens ålder. Bättre kontraceptiva läkemedel för katthonor skulle innebära bättre förutsättningar för kattuppfödare att utvärdera avelsmaterialet och möjlighet att fatta ett mer upplyst val av avelshonor. I dagsläget visar sig inget av de läkemedel som finns att tillgå vara utan nackdelar. Flera nya metoder och substanser för kontraception hos katt är på forskningsstadiet. Denna studie ämnar utröna vilka för- och nackdelar de nyare farmakologiska aspiranterna har i jämförelse med de vedertagna läkemedlen.

MATERIAL OCH METOD

Primärt har jag använt mig av databaserna PubMed och Web of Knowledge och sökt på följande ord: Contraceptives pharmacolog* feline cat* veterinary estrus physiology GnRH progestin* queens adverse effect efficacy

Jag har vid ett tillfälle använt mig av google.com och då sökt på melatonin implant europe

LITTERATURÖVERSIKT

Litteraturöversikten ämnar ge en kortfattad motivering till varför behovet av kontraceptiva läkemedel föreligger, hur normal reproduktion hos katt går till och vilka läkemedel som finns att tillgå.

Kattaveln i Sverige

I Sverige finns det enligt sverak.se uppskattningsvis cirka 1,3 miljoner katter, och av dessa har ca 13,4 procent stamtavla. Den första raskatten kom till Sverige i början av 1900-talet men det dröjde fram till 1955 innan Sverige fick sin första inhemska raskattsclubb. Sedan dess har antalet engagerade i raskatter kontinuerligt ökat och idag har det största förbundet, SVERAK, 7000 och det näst största, World Cat Federation, 500-1000 medlemmar i Sverige.

Det slutgiltiga målet för Sveriges kattuppfödare är enligt förbunden SVERAK och WCF att avla fram hälsosamma sällskapskatter och öka kunskapen om katten som husdjur. För varje ras finns samarbete där rasset specifika frågeställningar tas upp och avelsprogram utvecklas, varav vissa byggs på frivillig basis medan andra är obligatoriska för alla registrerade uppfödare. Det finns en enorm kunskapsbas om ärftlighet och avel bland Sveriges kattuppfödare och veterinärmedicinen har mycket att tacka observanta kattuppfödare för. Genom åren har ärftlighet av diverse sjukdomar och defekter påvisats av dessa kattvurmare. För vissa åkommor finns tillförlitliga DNA-test som nyttjas flitigt, medan andra sjukdomar och icke önskade anlag måste diagnostiseras på det vuxna djuret.

Kattavelns dilemma

De intryck jag har fått är att ett allvarligt problem för kattuppfödare är att fertila katter ofta kan vara svåra att ha som sällskapsdjur. Till skillnad från exempelvis hundar kan de flesta avelsdjur inte bo tillsammans med ägarna och uppfödningens övriga djur utan att sexualdriften orsakar problem. Både honor och hanar revirmarkerar och risken är stor för att katterna inte kan komma överens med andra fertila katter. Både honkatter och hankatter löper risk att utveckla hälsoproblem om de hålls fertila för länge, de har ofta svårt att hitta motivation att äta och förlorar därmed i vikt och motståndskraft mot sjukdom. Honkatter har också visat sig få ökad risk för livmoderinflammation av upprepade löp.

Fertila katter vokaliserar intensivt, honkatter periodvis, hankatter kontinuerligt. Det kan vara ytterst tålamodsprövande att lyssna på dessa katters lockrop och det orsakar oro i kattgruppen. Kattuppfödare löser ofta detta problem genom att ha hankatter i ett eget, lättstädat rum på avstånd från boendet och de övriga katterna. För att inte riskera att hankatten fortsätter att revirmarkera även efter kastring, hålls han fertil bara under en kortare period efter puberteten. För honkatter ser situationen bättre ut då det finns effektiva läkemedel att behandla deras libido med, dock har dessa visat sig ha en del allvarliga biverkningar.

Dessa problem leder till att kattuppfödare föredrar att ta sina avelsdjur ur avel i tidig ålder, och följaktligen får katterna tidiga avelsdebuter. Kort generationsintervall i förhållande till livslängden får allvarliga konsekvenser för avelsframgången. Framförallt sjukdomar som debuterar sent är svåra att selektera bort med ett kort generationsintervall, men även arbetet för ett bättre lynne försvåras. Beslut om vilken av honkatterna som ska gå i avel måste tas i mycket tidig ålder. Honor som inte ska gå i avel kastreras för att inte behöva behandlas med potentiellt skadliga läkemedel till ingen nytta. Alternativet att hålla flera katthonor fertila väljs därför bort och den genetiska mångfalden i populationen utarmas som följd.

Även för katter vars avelsförmåga inte är önskad kan det vara tvunget att inte kirurgiskt kastrera. Till exempel kan katthonor gå i östrus tidigt efter partus, framför allt om kullen är liten. Tillåts det hända kan det innebära att hon avbryter laktationen och kullen riskerar att dö. Det är inte att rekommendera att kastrera katthonan kort efter partus då operationen och efterföljande stress i form av smärta i operationssåret och eventuell trätt kan påverka hennes modersinstinkter negativt. Sövningen och operationen är även en risk för honkattens liv som inte är motiverad att ta om hon har små ungar. Även andra faktorer kan vara av vikt, t ex om honans allmäntillstånd inte tillåter en sövning och operation eller om tidpunkten för kastrering inte passar djurägaren av något skäl.

Normalt löp och översikt av endokrinologi

Katter är säsongbundet polyöstrala med inducerad ovulation, och de kommer i puberteten vid en ålder mellan 8 månader och ett år. Katthonors brunstcykel är cirka tre veckor lång och består av tre faser; proöstrus, östrus, interöstrus. Under vissa perioder, anöstrus, cyklar inte katterna alls, vanligtvis beroende på otillräcklig ljusstimulation. Diöstrus är perioden då katten gör uppehåll i östralcykeln på grund av skendräktighet (se fig 1).

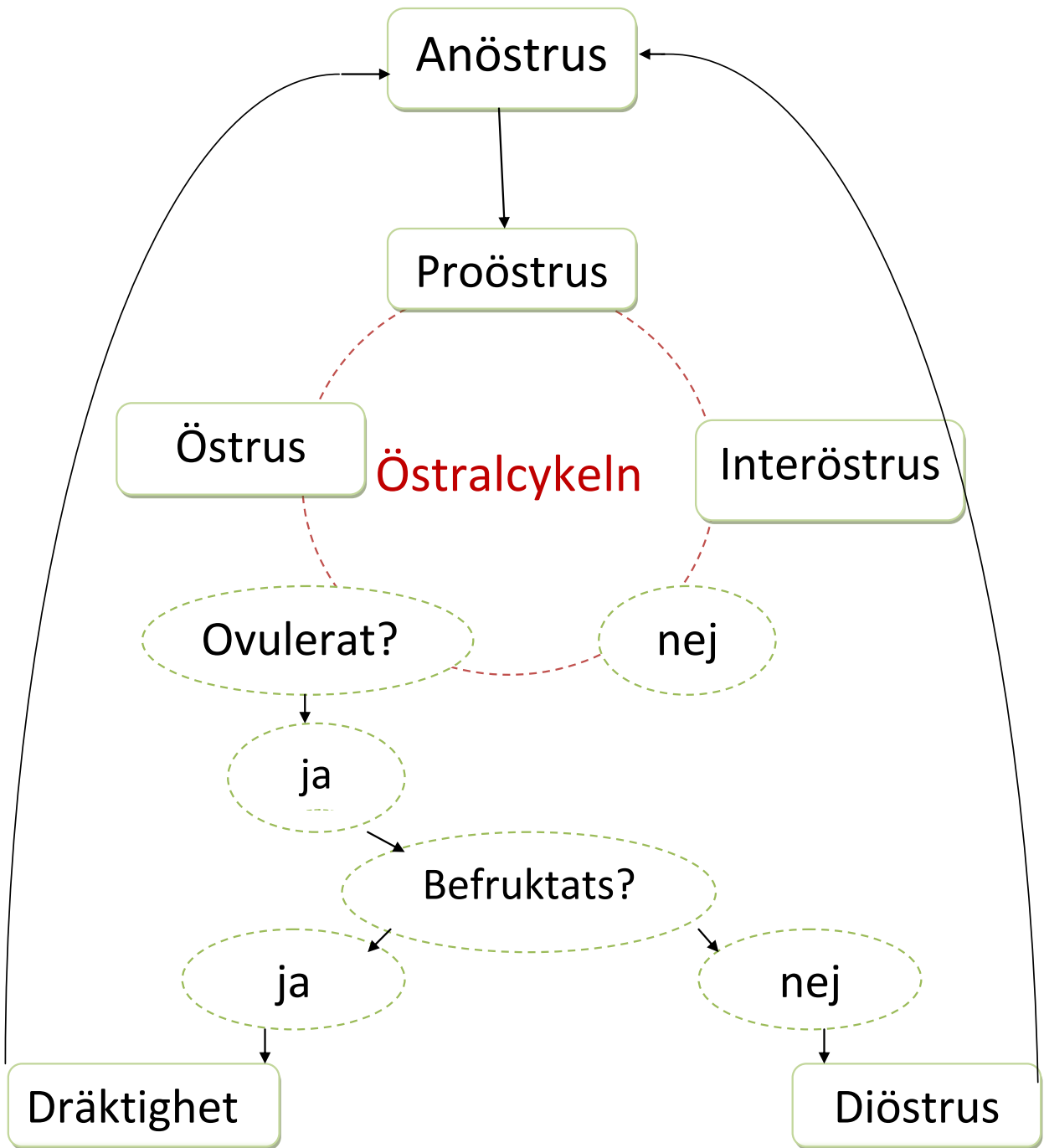


Fig. 1 Flödesschema över honlig reproduktion hos katt.

Proöstrus är upptrappningen till östrus och under den här tämligen korta perioden tycks honan attrahera hankatter utan att acceptera deras närmanden. Hon börjar under dessa två till tre dygn uppvisa ett förändrat beteende. Hon verkar sällskapligare, och stryker sig mot saker i hennes omgivning och kan eventuellt vokalisera något mer än normalt. Inte alla hankatter uppvisar typiska proöstrusbeteenden utan tycks gå direkt in i östrus från interöstrus (Pineda, 2003).

Östrus är den delen av hankattens cykel då hon är parningsvillig. Östrus varar cirka en vecka, men kan variera mellan tre dagar och två veckor.

Djurägaren märker ofta att katten kommit i östrus när hon intar en parningspose om hon blir kliad i rygglutet. Katten vokaliserar ofta kraftigt och verkar rastlös samt vankar fram och tillbaka i reviret i jakt på en lämplig parningspartner. Många hankatter urinmarkerar under östrus och/eller slutar i princip fullständigt att äta.

Hankatter upptäcker snabbt om en hona i hans närhet är i östrus, hankatten har mycket hög nivå av östrogen i blodet och utsöndrar feromoner som hankatten detekterar (Pineda, 2003). Ovulationen sker efter att slemhinneväggen i vagina stimulerats av en hankatts taggiga penis. Parningen är antagligen smärtsam och honan går ofta till attack mot hanen omedelbart efter parningen.

Äggstockarna är innerverade av främst sympaticus och det är troligt att ett adrenergt neurologiskt påslag kan krävas för ägglossning enligt Pineda (2003). Ovulation sker till följd av att hypotalamus utöndrar GnRH vilket verkar på hypofysen som släpper ut LH vilket i sin tur stimulerar ägglossning och gulkroppsutveckling (se fig 2).

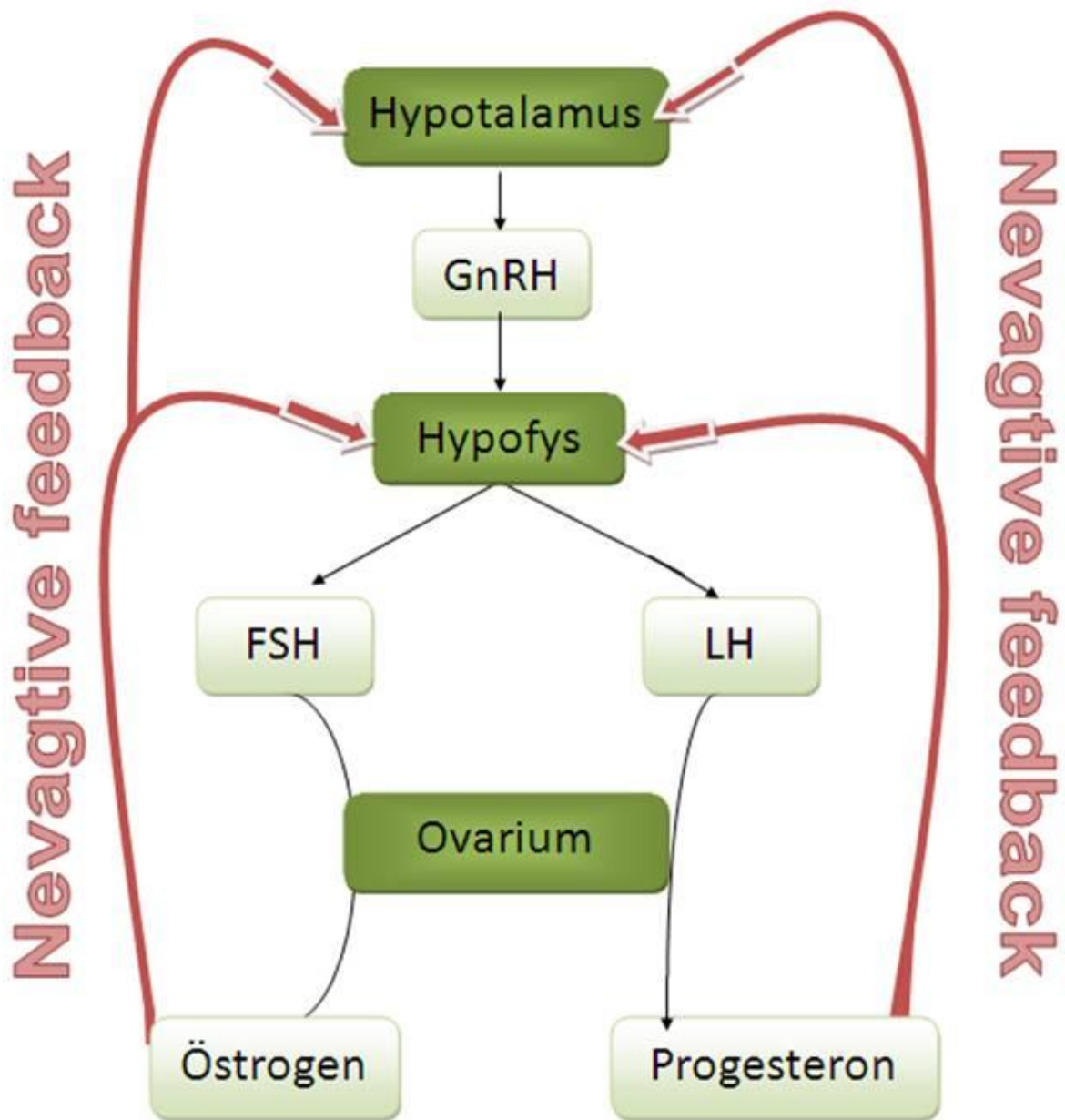


Fig. 2 Schematisk bild av regleringen av könshormoner

Stimuli från vagina måste både vara tillräckliga och ligga rätt i tiden för att ägglossning ska ske; ju fler parningar desto mindre är risken att vaginalstimuleringen varit otillräcklig för att GnRH och LH ska frisläppas. Om honan inte paras rätt tid i cykeln uteblir ägglossningen oavsett antalet parningar. Vid endast en parning ovulerar ca hälften av honorna (Concannon et al., 1980).

Efter östrus kommer honkatten antingen att gå in i interöstrus om hon inte ovulerat eller diöstrus om hon framgångsrikt parats. Interöstrus är en period som vanligtvis varar mellan en och tio dagar då honkatten återhämtar sig efter östrus och hon visar inte några löpbeteenden. Under den här perioden återbildas de icke ovulerade folliklarna och nya växer fram.

Diöstrus är en period då honkatten förbereder sig för att ta hand om de embryon som de ovulerade äggen förhoppningsvis gett upphov till. Oavsett om äggen befruktats eller ej utvecklar sig de tömda äggfolliklarna till gulkroppar och kattens fysiologi präglas av gulkroppshormon, progesteron. Den vanliga cykeln av varierande mängd östradiol som når sin topp vid östrus avbryts då och en eskalerande mängd progesteron utsöndras under dräktigheten. Progesteronet produceras i äggstockarnas gulkroppar och ger negativ feedback på hypotalamus och hypofysen som minskar frisläppningen av GnRH respektive FSH och LH. Inga nya ägg mognar förrän gulkropparna återbildats.

Går honan in i diöstrus utan att ha några befruktade ägg, t ex om hon parats med en infertil hane eller ovulerat med hjälp av syntetiskt GnRH, blir hon skendräktig. De första 30 dagarna av diöstrus skiljer sig progesteronnivåerna mellan en dräktig och en skendräktig hona inte alls åt enligt Pineda (2003). Först ca 40 dagar efter ovulation tillbakabildas gulkroppen och den skendräktiga honan går, beroende på andra faktorer, in i anöstrus eller proöstrus.

Anöstrus är den period då katthonan inte har någon äggstocksaktivitet alls, och den varar vanligtvis från och med oktober till början av februari i Sverige. I mer tempererade klimat där den årstidsbundna variationen av ljus inte är lika uppenbar går honorna i östrus året runt. Katthonan är mycket ljusberoende, vilket tycks vara reglerat av blodets melatonininhalt. Ju mer ljus, desto mindre melatonin och desto mer benägen till östralcykel är katthonan.

Östrushämmande läkemedel hos katt

En kort genomgång följer här av tre läkemedel med principiellt olika östrushämmande effekt hos honkatt. Vid beskrivningen av de olika läkemedlen har jag valt att lägga tonvikt vid bland annat hur pass beprövat läkemedlet är, kostnad för behandlingen, biverkningar och verkningsmekanism.

Progestiner

Progestin är ett samlingsnamn för en mängd progesteronderivat, både naturliga och syntetiskt framställda. Exempel på progestiner är metylprogesteron och levonorgestrel. Progestiner är precis som progesteron steroidhormoner och verkar på samma intracellulära receptorer, och påverkar genuttrycket i cellen. Olika typer av progestiner har olika halveringstid och biotillgänglighet. Till exempel har progesteron i sin naturliga form ingen eller liten påverkan på det endokrina systemet vid peroral administrering då substansen i stor utsträckning inaktiveras i levern enligt Rang and Dale (2007). I övrigt är skillnaden mellan de olika substanserna i gruppen små, de senare framtagna progestinerna tycks ge mindre eller andra typer av bieffekter på människa, men forskningen på andra djurslag än människa är begränsad.

Progestiner verkar kontraceptivt genom att ge negativ feedback på både hypofysen och hypotalamus. Vid behandling med progestiner minskar frisläppningen av både GnRH och gonadotropinerna FSH och LH som i sin tur innebär minskade östrogen och progesteronnivåer. Ingen östrogentopp uppkommer och honan går aldrig in i östrus. De flesta könshormoner, som androgener och östrogen, utövar negativ feedback på GnRH-frisättningen men progestiner gör det med färre bieffekter. Den mest vedertagna teorin om varför progestiner verkar mer på hypotalamus och hypofysen än på övriga organ är att östrogen uppreglerar progesteronreceptorer i perifera organ enligt Rang and Dale (2007). Därför måste tex livmodern och juvervävnad först utsättas för en östrogentopp för att kunna ge ett fullt svar vid påverkan av progesteron, som fallet är vid ett normalt löp och påföljande dräktighet.

Idag är det mest vedertagna kontraceptiva läkemedlet för katthonor i Sverige metylprogesteron finns registrerat under namnet Promon vet och Perlutex vet (LIF, 2012). Metoden är beprövad och effektiv. Rekommenderad dosering metylprogesteron består av en tablett om 5 mg i veckan. Kostnaden är låg och djurägaren kan själv administrera läkemedlet. Under behandlingen går honan inte in i östrus och i majoriteten av fallen visar hon ingen könsdrift eller revirmarkeringar över huvud taget. Även om progesteronreceptorerna inte är uppreglerade av östrogen när behandlingen inleds påverkar progestiner diverse olika organ som normalt ändrar sin fysiologi under dräktighet. Det är i dessa organ som de flesta biverkningarna visar sig. Till de vanligaste biverkningarna hör livmoderinflammation, livmodertumörer och juvercancer.

Livmoderinflammation tenderar att uppkomma under skendräktighet och under intensiv cyklisk aktivitet, men även som biverkning till progestinbehandling enligt ovan. Progestiner har visat sig ge tillväxt av endometriet och ökad sekretion in i livmodern, vilka båda är predisponerande för inflammation enligt Baldwin et al. (1994) och Clark et al. (1984). Livmoderinflammation är ett allvarligt tillstånd och måste för det mesta behandlas med ovariohysterektomi, med förlorad avelsförmåga som följd. I allvarligare fall kan katthonans liv vara i fara.

Juvertumörer kopplade till progestinbehandling är bland annat fibroepitelial hyperplasi som beskrivet av Loretta et al. (2005). Där beskrivs åtta unga katter som i nära anslutning till medroxyprogesteronbehandling drabbats av tumörsakad hyperplasi. Trots invasiv behandling överlevde endast hälften av de drabbade. Ytterligare stöd för teorin att juvertumörer orsakas av progestinbehandling beskrivs i Misdorp (2002) och Hernandez (1975).

Utöver ovan nämnda biverkningar misstänks progestiner ligga bakom fall av diabetes mellitus och binjurebarksinsufficiens.

GnRH-agonister

GnRH är ett hormon som består av en peptidkedja om tio aminosyror. Hormonet utsöndras från hypotalamus och förmår hypofysen att utsöndra gonadotropinerna FSH och LH som i sin tur får äggstockarna att utsöndra könshormonerna progesteron och östrogen (se fig 2). GnRH-sekretion kontrolleras av neuron från hela hjärnan och regleras med hjälp av negativ feed back, både av könshormonerna och av GnRH i sig. Normalt sett pulserar mängden GnRH i blodet i takt med brunstcykeln och är som högst i samband med östrus.

GnRH-agonister kan användas som behandling av infertilitet då en hög, övergående dos verkar på hypofysens GnRH-receptorer vilket leder till frisättning av LH och FSH. Tikar har efter behandling med GnRH-agonist visat sig löpa tämligen omedelbart (Kutzler et al., 2002). Behandlingen simulerar ett naturligt GnRH-påslag och djuret går i brunst. Vid kontinuerlig tillförsel i en förhållandevis låg dos får GnRH-agonister snart en motsatt effekt. Ständigt GnRH-påslag desensibiliserar hypofysen och GnRH-receptorerna nedregleras vilket leder till att endogent GnRH blir verkningslöst, och varken LH eller FSH kan frisättas. Effektiviteten av GnRH-agonister på katthonor bevisas av Munson et al. (2001) men visar på individuell variation av längden på behandlingens effektivitet mellan honor.

Den GnRH-agonist som finns att tillgå för veterinärt bruk på den svenska marknaden är Suprelorin (deslorelin) som enligt fass.se i nuläget endast är godkänt för användande mot överdriven könsdrift hos hanhund. Läkemedlet är i form av depåimplantat och säljs i doserna 6 mg och 9,5 mg. Doserna har hos honkatt gett effekt i över åtta månader respektive 16-18 månader enligt Munson et al. (2001), men siffrorna är att betrakta som grova generaliseringar. I bland annat USA har ett annat preparat, Gonazon, 20 mg, använts med bevisad östrushämmande effekt i över 3 år från behandlingen.

Behandling med GnRH-agonister kan delas upp i två steg, den initiala östrusframkallande delen som börjar omedelbart. LH ökar inom 20 minuter efter behandling och peakar inom 40 minuter enligt Junaidi et al. (2007). Redan efter fyra dagar faller LH och FSH kraftigt och den andra fasen av behandlingen inleds (Vickery et al., 1984). Efter nio dagar är gonadotropinerna närmast nollnivåer och efter 15 dagar kan katten beskrivas som kemiskt kastrad. Den initiala fasen med starkt löpbeteende kan i vissa fall persistera och löpet avbryts då lättast med en dos progestiner

(Munson et al., 2001). Ännu har inga allvarligare biverkningar kunnat påvisas hos djur vid behandling med GnRH-agonister. De rapporterade biverkningarna är av ringa karaktär såsom viktuppgång. Ingen studie av GnRH-agonisters verkan på honkatt har fortsatt tills alla behandlade katter återfått normal reproduktionsförmåga, inte heller kan några exakta svar ges på hur länge en behandling är verksamt.

En studie visar att östrushämmande tendenser kvarstår även efter avslutad behandling, Rubion and Driancourt (2009) höll sex honor tillsammans med fertil hane under 6 månader efter att implantatet med GnRH-agonister tagits bort och ingen av dessa honor blev dräktiga. Å andra sidan blev ingen av de 5 honorna i kontrollgruppen heller dräktiga, det är oklart varför. I studien av Munson et al. (2001) kunde en påverkan på hormonnivåerna skönjas under de 14 månader som studien fortgick i 8 av 10 observerade katter.

Melatonin

Melatonin är det hormon som styr dygnsrytmen hos de flesta däggdjur. Det utsöndras främst av epifysen och verkar på de flesta organ men i synnerhet hjärnans hypofys och hypothalamus. Melatoninreceptorn är ett g-proteinlänkat ytprotein och verkar genom att aktivera kinaser i cellen. Melatoninnivåerna är som högst under de mörka timmarna på dygnet och säljs bland annat som sömnmedel i sin rena form. Kort behandling med melatonin kan inducera sömn medan långtidsbehandling påverkar det endokrina systemet som om det vore en mörkare årstid. Om djuret är beroende av årstid för att gå i brunst varierar effekten på brunstcykeln av melatoninbehandling. Hos vissa djur, som går i brunst när dagarna blir kortare, till exempel får, induceras brunst av daglig melatoninbehandling. Hos andra djur som vanligtvis brunstar på våren kan samma behandling inhibera äggstocksaktivitet.

Melatoninbehandling peroralt har i studier visat sig vara effektivt för att försätta katter i anöstrus (Graham et al., 2004). I detta försök visade det sig att om katthonorna i försöket hade förhöjda nivåer av melatonin i drygt 8 timmar gick de inte i brunst. I försöket utfodrades honorna med melatonin fyra timmar innan ljuset stängdes av. Det skulle vara mycket opraktiskt för en djurägare att behandla sin katt varje dag på en specifik tidpunkt med tabletter. För att förenkla administrationen finns depåimplantat som opereras in under huden.

Dessa implantat finns registrerade till får och get i Europa under namnet Melovine eller Regulin och finns i doserna 12 mg och 18 mg. De går att köpa från engelska hemsidor och kostar ca 50 kr per implantat. Gimenez et al. (2009) visade i sin studie att effektiviteten är god vid den högre dosen. Nio av nio katthonor som deltog i undersökningen uppehöll sin östrus under försöket medan den lägre dosen endast verkade på tre av fyra katter. Denna studie var även intressant då den avslutades med en fertilitetsundersökning. 75% av katterna blev dräktiga efter parning vid försökets slut.

DISKUSSION

Kontraceptiva läkemedel

Ett idealiskt kontraceptivt läkemedel ska effektivt minimera libido, utan att påverka kattens psyke i övrigt. Det ska heller inte påverka framtida fertilitet, eller ha andra allvarliga biverkningar. Helst ska medlet vara lätt att dosera och administrera, och om behandlingen måste utföras av veterinär får det inte kräva att behandlingen behöver upprepas alltför ofta. Medlet bör också vara billigt nog så att priset inte förhindrar att kattuppfödare känner sig motiverade att använda det.

Val av behandling

Varje katt är unik och val av kontraceptiv behandling bör övervägas i varje enskilt fall. I majoriteten av fallen är kastrering att föredra, för att permanent undvika fortplantning. Om katten av någon anledning inte kan genomgå en operation av den magnituden eller om ägaren ämnar ha honkatten i avel i framtiden måste något av läkemedlen som presenterats i den här studien användas för frammanande av temporär sterilitet. Tillfällen då katten inte bör kastreras trots att den inte ska gå i avel kan vara om katten är sjuk och operation skulle vara för riskabel eller om hon har små kattungar som hon inte ska separeras från. Då är kontraceptiva läkemedel önskvärda.

Progestiner ger allvarliga biverkningar

Progestiner ger allvarliga och tämligen vanliga biverkningar, vilka förvärras i takt med längre användningstid och ökad dos. Riskerna för pyometra och juvertumörer är högst reella och långtidsbehandling med progestiner bör i största utsträckning undvikas. Båda ovan nämnda sjukdomar är oftast letala och om kattens liv ska gå att rädda krävs omfattande ingrepp. Då östrogen uppreglerar progesteronreceptorer kan det innebära att tidpunkt i cykeln som behandlingen sätts in kan vara av vikt för biverkningsbilden, dock finns ingen forskning att tillgå på området.

Det som är viktigt att ta i beaktande är att progestiner har utsatts för omfattande klinisk prövning, medan de andra två medlen fortfarande är att betrakta som experimentiellt beprövade på katt. Det vi vet om melatonin och om GnRH-agonister är att de antagligen inte ger omedelbara, högfrekventa biverkningar. Vi vet ännu ingenting om långtidsbiverkningar eller har några data från generationsstudier. Progestiners biverkningar är fullt utredda och det inger trygghet för konsumenten. Det är också det enda läkemedlet som är godkänt för den svenska marknaden, tillgången är god och behandlingen tämligen billig.

Reversibiliteten av GnRH-agonister är inte klarlagd

GnRH-agonister är det av de tre läkemedlen som trots viss klinisk prövning inte visat på några allvarligare biverkningar hos de olika djurarter som behandlats. Det bådär för mycket goda

resultat på katt i framtiden och förhoppningarna är stora. Jag skulle idag inte vara rädd för att behandla katthonor som behöver hållas sterila under en längre period med Suprelorin, om inte kattens framtida fertilitet är av mycket stor vikt. Det är ännu svårt att uppskatta tiden som implantatet är verksamt, det tycks variera kraftigt mellan olika individer vilket medför ett osäkerhetsmoment för djurägaren. Det är viktigt att upplysa djurägaren om att medicineringen ännu inte är godkänd för katt och att honkatten oftast löper omedelbart efter att behandlingen inletts.

Melatonin är inte fullt utforskat

Melatonin används som sömnmedel på människa och det skulle kunna väcka misstanke om att det verkar sederande även på katt. Det är då viktigt att ta i beaktande att katter ursprungligen är nattaktiva djur, och att melatonin därför snarast skulle förväntas verka uppiggande på katter. Våra domesticerade katter är dock inte längre ansedda som nattaktiva utan anpassar sig till stor del efter ägarens dygnsrytm. Mig veterligen har ingen etologisk studie genomförts på melatoninbehandlade katter.

Om ytterligare studier utförs, helst av större kaliber, och inga nya biverkningar visar sig under de närmaste åren kommer melatoninbehandling kanske helt att ersätta progestiner som dominerande kontraceptiv medicin.

Slutsats

Baserat på den kunskap som finns idag om de tre läkemedel som tagits upp i den här studien är det mycket svårt att ge generella råd. Ett antal faktorer påverkar valet. Först och främst är det viktigt att noggrant undersöka kattens sjukdomshistoria. Har katten haft tidigare fall av livmoderinflammation eller misstanke om diabetes mellitus t ex, ska progestiner i högsta grad undvikas. En annan viktig faktor är hur katten hålls, om hon hålls tillsammans med en fertil hankatt som honkatten absolut inte bör få avkomma med bör det mindre beprövade melatonin undvikas då effektiviteten inte är tillräckligt utvärderad. Om den behandlade katten har tillgång till oövervakad utgång kan det innebära att läkemedel inte kan ges med den regelbundenhet som krävs för att peroral progestin- eller melatoninbehandling ska vara framgångsrik. I sådana fall bör behandling med implantat föredras, likaså om djurägaren har svårt att behandla katten med tabletter. I vissa situationer skulle en veckovis återkommande behandling med tablett peroralt, kraftigt påverka relationen mellan katten och dess ägare.

Implantat har också sina nackdelar, det inflammatoriska svaret som ibland uppkommer till följd av förekomsten av en främmande kropp har visat sig öka risken för fibrosarkom. Det har främst visat sig vara en biverkning av vaccinering men även av irriterande stygn efter operation och andra icke kroppsegna substanser och föremål.

En annan viktig faktor är hur länge honkatten behöver hållas infertil, eftersom det vid användande av GnRH-agonister är tämligen svårt att uppskatta hur lång tid en behandling verkar. Behandling med de peroralt administrerade läkemedlen är mycket lättare att avbryta när effekten blivit oönskad eller om bieffekter dykt upp. Även behandling med implantat går att avbryta genom att kirurgiskt avlägsna tabletten. Om man redan när behandlingen sätts in misstänker att den kanske kan behöva avbrytas är det lämpligt att implantatet sätts på ett lättåtkomligt ställe, exempelvis i navelregionen.

Ska katten vara infertil i mer än ett år skulle jag i nuläget förespråka en behandling med GnRH-agonister. För kortare behandling, upp till 3 månader, är progestiner att föredra, och för tidsperioder mellan 3 månader och ett år är en eller flera doser av melatoninimplantat att överväga. Helst skulle jag vilja se flera studier av behandling med melatonin i kontraseptivt syfte innan det tas i storskaligt bruk.

REFERENSER

- Baldwin, C. J., Peter, A. T., Bosu, W. T. K. & Dubielzig, R. R. (1994) The contraceptive effects of levonorgestrel in the domestic cat. *Laboratory Animal Sciences*, 44, 261–9.
- Clark J.H. & Mani S.K. Actions of ovarian steroid hormones. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*. New York, NY: Raven Press; 1994. p. 1011–59.
- Concannon, P., Hodgson, B. & Lein, D. (1980) Reflex LH release in estrous cats following single and multiple copulations. *Biology of Reproduction*, 23, 111-117.
- Fontaine, E. & Fontbonne, A. (2011) Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, 2, 344–353.
- Gimenez, F., Stornelli, M. C. & Tittarelli, C. M., (2009) Suppression of estrus in cats with melatonin implants. *Theriogenology*, 72, 493–99.
- Graham, L. H., Swanson, W. F., Wildt, D. E. & Brown, J.L. (2004) Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, 61, 1061–76.
- Griffin, B., Heath, A. M. & Young, D. W., (2001) Effects of melatonin implants on ovarian function in the domestic cat. *Proceedings of the 19th Congress of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), Denver CO*, 843.
- Hernandez, F. J., Chertack, M. & Gage, P. A. (1975) Feline mammary carcinoma and progestogens. *Feline Practice*, 545–8.
- Junaidi, A., Williamson, P., Martin, G., Stanton, P., Blackberry, M., Cummins, J. & Trigg, T. (2007) Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. *Reproduction, Fertility and Development*, 19, 891–898.
- Keskin, A., Yilmazbas, G., Yilmaz, R., Ozyigit, M.O. & Gumen, A. (2009). Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 518-21.
- Kutzler, M., Wheeler, R., Lamb, S. & Volkmann, D. (2002) Deslorelin implant administration beneath the vulvular mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. *3rd ESSAR European congress. Liege, Belgium*, p 96.
- Loretti, A. P., Ilha, M. R., Ordás, J. & Martín de las Mulas J. (2005) Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(1), 43-52.

- Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Fass.se [online] (2012-01-10)
http://www.fass.se/LIF/produktfakta/substance_products.jsp?substanceId=IDE4POCDU9G76VERT1
(2012-01-10)
- Misdorp, W. (1991) Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta Endocrinologica*, 125, Suppl. 1, 27–31.
- Munson, L., Bauman J.E., Asa C.S., Jöchle W. & Trigg T.E. (2001). Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal of Reproduction and Fertility*, Suppl. 57, 269-273.
- Pineda, M. & Dooley, M. (2003) *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 5th ed. Arnes, Iowa State University Press.
- Rang, H., Dale, M., Ritter, J. & Flower, R. (2007) *Pharmacology*, 7th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Rubion, S., & Driancourt, M. A. (2009) Controlled delivery of GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long term contraception in queens. *Reproduction of Domestic Animals*, 44, Suppl. 2, 79-82.
- Sjaastad, O., Hove, K. & Sand, O. (2010) *Physiology of Domestic Animals*, 2nd ed. Oslo, Scandinavian Veterinary Press.
- Vickery B., McRae, G., Briones, W., Worden, A., Seidenberg, R., Schanbacher, B. & Falvo, R., (1984). Effects of an LHRH agonist analog upon sexual function in male dogs. Suppression, reversibility and effect of testosterone replacement. *Journal of Andrology*, 5, 28–42.