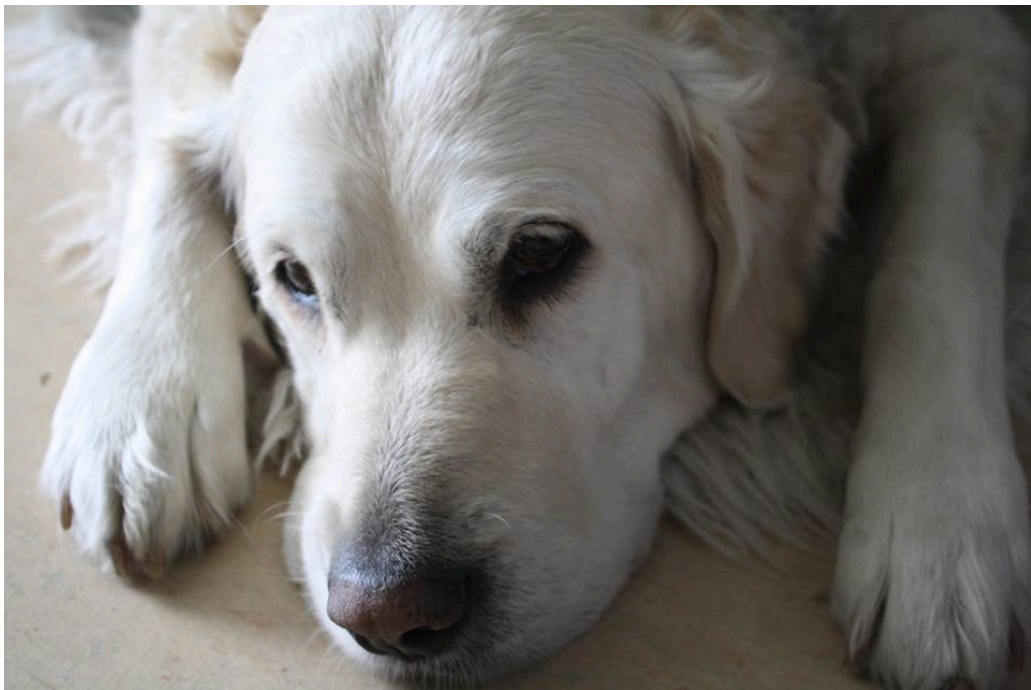




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Medicinsk behandling av pyometra hos tik

Ida Ågrahn



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:17

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Medicinsk behandling av pyometra hos tik

Medical treatment of canine pyometra

Ida Ågrahn

Handledare:

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

Examinator:

Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Patricia Gullstrand, "Sessan", diagnosticerad med pyometra den 3 januari 2014

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:17

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Pyometra, livmoderinfektion, hund, medicinsk behandling, prostaglandiner, aglepriston, kabergolin

Key words: Pyometra, canine, medical treatment, prostaglandins, aglepristone, cabergoline

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturöversikt.....	3
Tikens reproduktionscykel	3
<i>Hormonerna</i>	4
<i>Proöstrus</i>	5
<i>Östrus</i>	5
<i>Diöstrus</i>	5
<i>Anöstrus</i>	6
Pyometrans uppkomst och karaktär	6
<i>Pyometra</i>	6
<i>Cystisk endometriehyperplasi</i>	7
Behandling av pyometra.....	7
<i>Strategier</i>	7
<i>Antibiotika</i>	7
<i>Prostaglandin F_{2α}</i>	8
<i>Dopaminagonister</i>	9
<i>Progesteronreceptorantagonister</i>	10
Diskussion	11
Referenslista	13

SAMMANFATTNING

Pyometra är namnet på en av våra vanligaste och allvarligaste hundsjukdomar. Sjukdomen drabbar främst äldre tikar och innebär en varig och inflammerad livmoder. Den exakta patogenesen diskuteras fortfarande, men alla är överens om att sjukdomens utveckling beror på ett samspel mellan en hormonellt påverkad livmoder och opportunistiska bakterier. Tikar som drabbas blir ofta mycket snabbt nedsatta och tillståndet kräver akut behandling. Den vanligaste och säkraste metoden innefattar en operation där livmodern och äggstockarna opereras bort. De senaste 30 åren har emellertid en hel del studier gjorts av möjligheten att behandla pyometra medicinskt för att kunna bevara den reproduktiva förmågan hos tiken. Eftersom sjukdomen är flerbottnad krävs dels en antibakteriell behandling med antibiotika, samt en eller flera substanser som kan inducera en tömning av livmoderns infekterade innehåll.

De substanser som det främst har forskats om de senaste åren inom området är prostaglandiner, progesteronreceptorantagonister och dopaminagonister. Denna litteraturöversikt syftar till att sammanfatta den nuvarande kunskapen om dessa substanser. Alla behandlingsmetoder har visat sig ha både för- och nackdelar. Prostaglandiner ger biverkningar redan vid normaldosering och används därför inte längre lika ofta. Dopaminagonister och progesteronreceptorantagonister ger lindrigare biverkningar men kan inte inducera lika kraftiga kontraktioner i uterus. Kombinationer av substanserna har gett de bästa resultaten och förefaller därför vara ett bra alternativ om medicinsk behandling skall användas.

Gemensamt för alla substanser är att de behandlade tikarna löper en stor risk för återfall och fertiliteten efter avslutad behandling är inte heller optimal. Pyometra är dessutom till en viss del ärftligt och man kan diskutera huruvida man bör avla på drabbade tikar eller ej. Kirurgisk behandling förefaller därför fortfarande vara den bästa lösningen. Medicinsk behandling bör dock kunna övervägas i vissa fall där tikens reproduktionsförmåga är mycket värdefull. I en del fall där tiken är för dålig för att man skall våga söva henne, kan det också vara en idé att behandla medicinskt för att stabilisera henne innan operation.

SUMMARY

Pyometra is one of the most common and serious diseases of dogs today. The disease normally affects older bitches and is defined as an inflamed uterus filled with pus. The exact pathogenesis is still discussed, but the general opinion is that it consists of a uterus affected by hormonal influence along with an infection with opportunistic bacteria. Pyometra can develop rapidly to a severe illness and therefore a fast treatment is usually demanded. The safest and most common treatment is a surgical removal of the uterus and the ovaries. During the last 30 years different studies have been made on the possibility to treat pyometra medically in order to preserve the reproductive ability of the bitch. Because of the different aspects of the disease, the treatment includes an antibacterial component together with one or more drugs that can induce drainage of the uterus.

The substances mainly studied in this area are prostaglandins, progesterone receptor antagonists and dopamine agonists. This literature review aims to summarize the current literature about these drugs. All the substances have shown both positive and negative results. Prostaglandins have side effects even at normal doses and are therefore no longer used as frequently as before. Dopamine agonists and progesterone receptor antagonists have fewer side effects, but can not induce equally strong uterine contractions. Combinations of these substances have shown the best results and seems to be a good option for medical treatment.

Common for all treatments is a high risk of recurrence of the disease and often a lower fertility rate post-treatment. Pyometra is also inheritable to a certain extent and it is being discussed whether or not to breed from affected dogs. Surgery is therefore still considered to be the best option. Medical treatment can be considered in certain cases where the reproductive ability of the bitch is highly valuable. In some cases where the bitch is so ill that the veterinarian do not dare to anesthetize her, it might also be an idea to treat medically first to stabilize her before surgery.

INLEDNING

Pyometra är en av våra vanligaste och allvarligaste hundsjukdomar. Namnet betyder ”var i livmodern” och innebär en kraftigt inflammerad och infekterad livmoder. Var fjärde tik riskerar att drabbas innan de fyllt tio år (Egenvall et al., 2001). Pyometra är dessutom en sjukdom med en bred patologi och varierande kliniska symptom. Traditionellt är första ledets behandling en brådskande operation där man avlägsnar livmodern och äggstockarna. Trots den stora kunskapen vi har om sjukdomen idag, är det många hundar varje år som inte överlever operationen eller som avlider/avlivs på grund av de kraftiga symptomen. Fortfarande cirkulerar ett motto bland många veterinärer: ”Låt inte solen gå ned över en pyometra”.

Operationen är inte bara riskfylld utan innebär även en oåterkallelig förlust av tikens reproduktiva förmåga. Förutom den kirurgiska behandlingen har det därför de senaste årtiondena forskats en del på möjligheten att behandla pyometra medicinskt. Denna litteraturöversikt kommer främst att fokusera på vilka substanser som används i dessa fall och hur de fungerar. Frågeställningar som arbetats med är vilka medicinska behandlingsalternativ som finns, vilka tikar som behandlas och varför.

MATERIAL OCH METODER

Artiklar har sökts fram i databaserna Web of Science, Pubmed och Primo. Sökord som använts har varit olika kombinationer av *dog, canine, bitches, reproduction cycle, pyometra, cystic endometrial hyperplasia, medical treatment, prostaglandins, PGF_{2α}, cloprostenol, antiprogesterin, aglepristone, progesterone, dopamine agonist* och *cabergoline*.

Ett fåtal artiklar har valts ut för bakgrundsöversikt om tikens reproduktion och pyometra. Artiklar om de olika behandlingsstrategierna har valts ut efter studiernas relevans för uppsatsen. Vissa artiklar har även tagits med på grund av deras historiska relevans baserat på att de refererats till i många andra artiklar.

LITTERATURÖVERSIKT

Tikens reproduktionscykel

Tikar blir könsmogna någon gång mellan 6 och 12 månaders ålder, och löper sedan med cirka 5-12 månaders intervall (Concannon, 2011). Reproduktionscykeln består av fyra olika stadier: proöstrus, östrus, diöstrus och anöstrus. Varje stadium definieras av olika hormonförhållanden och tillhörande förändringar i livmoderns uppbyggnad. Man kan även dela in cykeln i en follikulär fas där folliklarna tillväxer fram till att ägglossning sker, och en luteal fas där gulkroppen växer till.

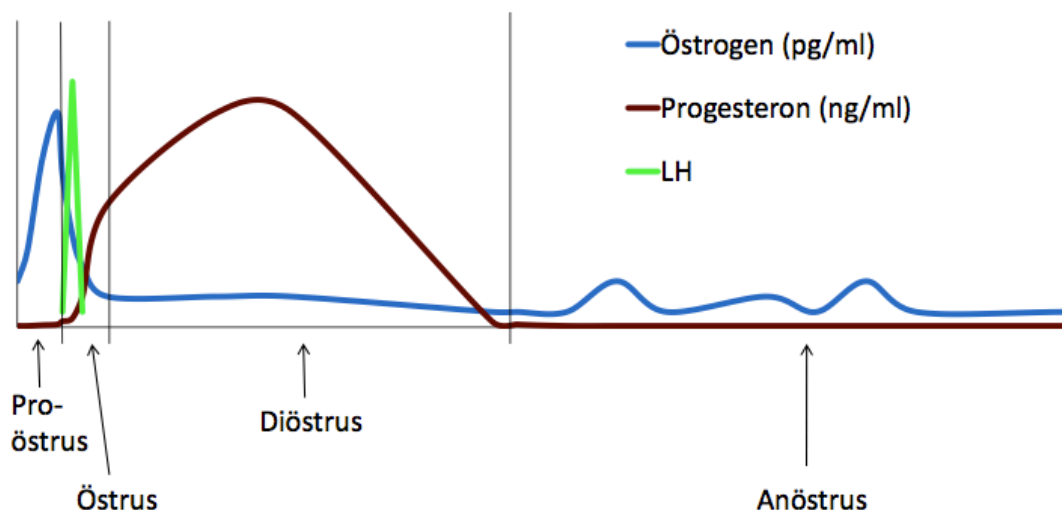
Livmodern är ett tubulärt organ med flera lager. Innerst finner vi endometriet, livmodersslemhinnan, som består av bindväv samt ytliga och djupa körtelgångar och ett cylinderepitel mot lumen (Barrau et al., 1975). Endometriet omges av ett muskellager kallat myometriet. Muskellagret kan delas i två, där det inre består av cirkulärt liggande muskelfibrer och det yttre av longitudinellt placerade fibrer. Dessa lager skiljs av ett tunt lager bestående av blodkärl och nerver. Ytterst finns ett tunt perimetrium av bindväv och platteepitel.

Hormonerna

Från hypotalamus utsöndras gonadotropinfrisättande hormon, GnRH (Sjaastad et al., 2010). Detta regulatoriska hormon stimulerar hypofysen att utsöndra luteiniserande hormon, LH, och follikelstimulerande hormon, FSH. LH stimulerar produktion av östrogen och progesteron i äggstocken, medan FSH påverkar utmognaden av folliklarna. Även östrogen stimulerar tillväxt av folliklarna. Östrogenet har också andra effekter som att stimulera tillväxt av körtlar i endometriet och inducera spontana kontraktioner i myometriet. Progesteron är ett dräktighetsbevarande hormon som bildas av gulkroppen, det har effekter såsom tillväxt av uterus, stängning av cervix och hämning av myometriekontraktioner (Concannon, 2011). Utsöndringen av GnRH följer ett inbyggt mönster, men kan även påverkas av så kallad feedbackfunktion från de hormoner som GnRH primärt eller sekundärt stimulerar utsöndring av.

Andra hormoner involverade i tikens reproduktion är till exempel prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) och prolaktin. $PGF_{2\alpha}$ frisätts från placentan och myometriet i samband med förlossning hos dräktiga tikar (Feldman et Nelson, 2004). Det har effekter såsom luteolys, öppnande av cervix och kontraktion av uterusrmuskulaturen. Prolaktin är ett luteotrofiskt hormon vilket innebär att det främjar gulkroppens tillväxt (Okkens et al., 1990). Det stimulerar även tillväxt och differentiering av mjölkkörtelvävnad (Sjaastad et al., 2010).

Gemensamt för alla ovan nämnda hormoner är att de utövar sin effekt genom att binda till sin specifika receptor och generera ett cellulärt svar. De är så kallade agonister vilket innebär att bindning till receptorn leder till en effekt. Det finns också antagonist, vilket innebär att en substans binder in till en receptor och blockerar denna så att ingen effekt utövas. Både agonister och antagonist kan användas som läkemedel, beroende på vilken effekt man vill uppnå.



Figur 1. Hormonnivåer under brunstcykeln hos en obefruktad tik. Fritt efter data från Feldman & Nelson (2004), med tillåtelse av Stina Wåhlberg (Wåhlberg, 2011).

Proöstrus

Förlöpet inleds med en ökad produktion av östrogen i äggstockarna (Barrau et al., 1975). Östrogenet påverkar i sin tur både livmoderslemhinnan och tikens beteende. Yttre tecken på förlöpet är en svullen vulva och blodtillblandade flytningar. Histologiskt ses en proliferaion av körtlar och bindvävsceller. Körtelcellerna differentierar ut, blir större och producerar mucus. Livmodern blir märkbart större och livmoderhornen längre under denna fas (Concannon, 2011).

Östrus

Efter 7-11 dagar av förlöp kommer tiken till sist i brunst/löp. Från att ha avvisat hanar kan hon nu visa ståreflex och vika undan svansen. Hormonellt sker en kraftig utsöndring av östrogen som i sin tur stimulerar ett kraftigt utsläpp, "the surge", av LH från hypotalamus (Feldman et Nelson, 2004). LH verkar direkt på folliklarna genom att stimulera ägglossning och gulkroppsbildning. Folliklarna börjar redan innan ägglossningen att luteineras och utsöndra progesteron. Endometriets tillväxt avstannar i början av östrusfasen, men tar sedan fart med en ordentlig tillväxt av alla lager (Barrau et al., 1975). Körtlarna tillväxer ytterligare med ännu djupare körtelgångar och ökad epitelhöjd. Dessutom blir bindväven tjockare, vaskulariseringen ökar och rikligt med mitoser kan ses mikroskopiskt. Löpets längd varierar mellan 5 till 15 dagar (Concannon, 2011).

Diöstrus

Efterlöpsfasen karaktäriseras av att gulkroppen börjar producera framför allt progesteron i en ökande mängd. Tikens cykel är ovanlig eftersom hon utsätts för långa perioder av progesterondominans även om hon inte är dräktig. De ökande progesteronnivåerna stimulerar körtelsekretion, proliferaion, nedsatt kontraktilitet av

myometriet och stängning av cervix (Concannon, 2011). Livmodern fortsätter att öka i storlek och förbereda miljön för eventuella foster. De djupa körtelgångarna blir ännu djupare och kan även förgrena sig (Barrau et al., 1975). Efter cirka 3-5 veckor börjar progesteronnivåerna att sjunka, vilket signalerar att det är dags för nedbrytning av endometriet (Concannon, 2011). Bindvävslagret förtunnas, epitelcellerna krymper i storlek och gulkroppen genomgår en luteolys (Barrau et al., 1975). Luteolysen hos den icke-dräktiga tiken sker troligtvis genom en passiv process där gulkroppen långsamt degenererar (Kowalewski, 2012). Diöstrus varar normalt i 50-80 dagar.

Anöstrus

När progesteronnivåerna har sjunkit till den basala nivån påbörjas den sista fasen. Anöstrus kan beskrivas som livmoderns och äggstockarnas vilofas och pågår normalt i 80 till 240 dagar. Endometriet som förtunnats under diöstrus förblir sedan inaktivt under hela fasen. Nivåerna av både progesteron och östrogen är mycket låga ända fram till nästa proöstrus (Concannon, 2011).

Pyometrans uppkomst och karaktär

Pyometra

Pyometra karaktäriseras av en endometrit och en bakteriell infektion med varbildning i livmodern (Smith, 2006). Livmodern blir kraftigt inflammerad och vanligtvis stor samt med hög sekretorisk aktivitet. Den vanligaste orsakande bakterien är *E. coli* som normalt förekommer i tarmen, men andra opportunisterna såsom *Streptococcus*, *Staphylococcus* och *Proteus* spp förekommer också (Verstegen et al., 2008). Tikar insjuknar i regel under diöstrus. Förutom den bakteriella aspekten anses därför progesteronet spela en stor roll i sjukdomsförloppet. Många tikar med pyometra har en förhöjd nivå av progesteron i blodet. Hormonernas effekt på livmodern ökar med varje cykel, vilket skulle kunna förklara att främst äldre tikar drabbas av pyometra (Smith, 2006).

Infektionen leder ofta till en systemisk sjukdom med kraftigt försämrat allmäntillstånd. Tikar med pyometra kan uppvisa antingen en öppen eller stängd cervix. Infektion med stängd cervix anses vara allvarigare (Smith, 2006). Dels upptäcks den ofta i ett senare stadium på grund av att flytningar inte observeras i lika hög grad, dels föreligger även en större risk för ruptur av uterus. Sjukdomen uppträder från fyra veckor till fyra månader efter östrus. Förloppet sker ofta med en gradvis försämring vilket gör att diagnosen ofta ställs i ett sent skede.

Kliniska symptom som tyder på pyometra ses som nämnts oftast under diöstrus (Smith, 2006). Vanliga symptom är polyuri, polydipsi, feber, letargi, buksmärta, uttorkning och anorexi (Hagman, 2012). Gastrointestinala störningar som kräkningar och diarré kan också förekomma, samt förhöjd andnings- och hjärtfrekvens. Purulenta och ofta blodblandade flytningar kan ses kring vagina, men i mindre riklig mängd hos tikar med stängd cervix (Verstegen et al., 2008). Diagnostisering sker med hjälp av kliniska symptom, ultraljud, röntgen, blodprov och cytologi.

Medelåldern hos de drabbade tikarna är vanligen över 7 år och sjukdomen drabbar således äldre tikar som genomgått ett flertal löpcykler (Smith, 2006). Det finns även en tydlig predisponering för vissa raser såsom långhårig collie, cavalier king charles spaniel, golden retriever, bernese mountain dog och english cocker spaniel (Egenvall et al., 2001). Detta borde tyda på att risken för pyometra i hög grad är ärftlig. Att tiken genomgått dräktighet en eller flera gånger har visat sig ha en viss skyddande effekt (Niskanen et al., 1998).

Cystisk endometriehyperplasi

Pyometra associeras ofta med en lesion kallad cystisk endometriehyperplasi (CEH) och många forskare diskuterar huruvida CEH är ett förstadium till pyometra eller inte (De Bosschere et al., 2001; Verstegen et al., 2008). CEH definieras som hypertrofi av endometriet med körteltillväxt och riklig sekretion som kan fylla upp livmodern. Beroende på sekretets viskositet kan tillståndet benämnas mucometra eller hydrometra (De Bosschere et al., 2001; Verstegen et al., 2008). Viktigt att poängtera är dock att sekretet här är sterilt, till skillnad från pyometrans som orsakas av bakterier. CEH associeras inte med inflammation eller kliniska symptom.

Redan år 1959 introducerade Dow begreppet CEH-Pyometra komplexet (Dow, 1959). Han definierade olika patologiska förändringar i livmodern och delade in dem i fyra olika klasser. Klasserna sträcker sig från okomplicerad cystisk endometriell hyperplasi till kronisk endometrit och utvecklande av pyometra.

Behandling av pyometra

Strategier

Den säkraste behandlingsmetoden vid en konstaterad pyometra är ovariohysterektomi direkt efter att tikens allmäntillstånd har stabiliserats (Hagman, 2012). I fall där det finns en stark vilja att bevara tikens reproduktionsförmåga kan en medicinsk behandling övervägas. Enbart yngre tikar, lämpligen inte över sex års ålder, och utan allt för nedsatt allmäntillstånd bör komma ifråga för behandling (Feldman et Nelson, 2004). Eftersom pyometra är en flerbottnad sjukdom bör den medicinska behandlingen sträva efter att behandla alla aspekter (Verstegen et al., 2008). I praktiken innebär detta att man väljer ett antibiotikum för att bekämpa den bakteriella komponenten och ett antiprogestagent (anti-progesteront) medel för den hormonella. Med ett antiprogestagent medel vill man inducera en tömning av livmodern genom att bryta progesteronets effekter. Under årens lopp har många substanser provats med mer eller mindre god framgång. Till exempel utförde man försök med höga halter systemisk antibiotika och östrogener, men ingen av metoderna används idag. De senaste årtiondena har studierna riktat in sig på prostaglandiner, progesteronreceptor-antagonister, dopaminagonister och olika kombinationer av dessa.

Antibiotika

Den mest optimala antibiotikabehandlingen grundar sig på bakteriologisk odling med resistenssvar (Verstegen et al., 2008). I praktiken är dock detta ofta inte möjligt när

det kommer till pyometra, eftersom många tikar uppvisar ett kraftigt försämrat allmäntillstånd och svaret på odlingen därför inte kan inväntas. Som nämnts är den gramnegativa staven *E. coli* vanligaste agens, men grampositiva bakterier kan också hittas. Därför väljer man ett antibiotikum med ett brett spektrum. Sveriges veterinärförbund rekommenderar i sin antibiotikapolicy (2009) användning av fluorokinoloner eller trimetoprim-sulfonamid.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$

$PGF_{2\alpha}$ produceras normalt av myometriet och placentan i samband med partus hos den dräktiga tiken (Concannon et al., 1989). $PGF_{2\alpha}$ är troligen luteolytiskt, eller verkar hämmande på gulkroppens hormonproduktion, eftersom progesteronhalten i blodet minskar efter administrering (Feldman et Nelson, 2004). Det stimulerar även öppnande av cervix och kontraktion av uterusmuskulaturen. Den sammanslagna effekten gör att mucus och bakterier kan dräneras från livmodern. Det finns både naturliga och syntetiska prostaglandiner att tillgå, men de naturliga är att föredra då de ger starkare uteruskontraktioner (Verstegen et al., 2008). Dock bör särskild försiktighet iakttas vid behandling av tikar med stängd cervix då kraftiga kontraktioner kan leda till ruptur av uterus.

Det terapeutiska fönstret för prostaglandiner är relativt smalt, LD_{50} ligger på endast 5mg/kg och allvarliga biverkningar kan snabbt uppstå vid för hög dos (Verstegen et al., 2008). Även vid normal terapeutisk dos är det mycket vanligt med biverkningar som kräkningar, hässjande, defekation och urinering (Jena et al., 2013a). Troligen uppkommer biverkningarna på grund av naturlig kontraktileffekt av $PGF_{2\alpha}$ på muskler i gastrointestinalkanalerna, urinvägarna och luftvägarna. Bieffekterna är dosberoende och det är därför vanligt med administrering av mindre volym men tätare intervall eller kombination med andra substanser.

Under de senaste 25 åren har olika kliniska studier gjorts för att utreda om $PGF_{2\alpha}$ är framgångsrikt som behandlingsalternativ. Redan år 1982 gjordes försök med låga halter $PGF_{2\alpha}$ som visade att progesteronhalten i plasma sjönk drastiskt redan dag 1-2 efter påbörjad behandling hos nio tikar med öppen cervix-pyometra (Nelson et al., 1982). Nio av de sju tikarna som ingick i studien blev så pass friska att de senare fick en till flera kullar med friska valpar. År 1986 gjordes en studie med 10 hundar diagnostiserade med öppen-cervix pyometra av grad 3 eller 4 på Dows skala, som samtliga visade ett tydligt tillfrisknande efter behandling med $PGF_{2\alpha}$ (Meyer-Wallén et al., 1986). Fyra av tikarna blev sedan dräktiga och födde friska valpar men återfallsfrekvensen var så hög som 77 %.

Diverse olika studier med varierande doser och behandlingsintervall har gjorts sedan dess. Senast år 2013 gjordes en studie av flera olika behandlingsprotokoll (Jena et al., 2013b). Sju hundar behandlades med naturligt $PGF_{2\alpha}$ parallellt med en grupp som gavs syntetiska prostaglandiner, en kontrollgrupp som enbart fick understödande behandling och en grupp som behandlades med syntetiska prostaglandiner kombinerat med dopaminagonister. Studien visade 100 % tillfrisknande för de tikar som

behandlades med naturliga prostaglandiner, med avseende på parametrar som kliniska tecken, ökad hematokrit och minskad mängd immunceller i blodet. Återfallsfrekvensen var dock 43 % och endast fyra tikar blev sedan dräktiga. Dessutom observerades kraftiga biverkningar av tidigare nämnda karaktär hos samtliga hundar.

Gruppen som behandlades med syntetiska prostaglandiner fick inte allvarliga bieffekter i lika hög grad. Denna behandling visade dock påtagliga brister då behandlade hundar hade en återfallsfrekvens på 85 %. I denna grupp var även fertiliteten efter behandlingen ännu lägre än för naturliga prostaglandiner. Syntetiska prostaglandiner allena ansågs därför inte vara att rekommendera för behandling av pyometra (Jena et al., 2013b). Att enbart behandla med naturliga prostaglandiner var inte heller optimalt med tanke på biverkningarna. Den grupp med absolut bäst behandlingsresultat var de som fick syntetiska prostaglandiner kombinerat med dopaminagonister.

En studie från år 1999 visade att intravaginal administrering av $\text{PGF}_{2\alpha}$ kunde användas med stor framgång (Gabor et al., 1999). Behandlingen hjälpte 86,6 % av tikarna och inga biverkningar kunde observeras. Enligt författarna behövs dock fler studier för att vidare undersöka effekten av denna typ av administrering.

Dopaminagonister

Prolaktin är det huvudsakliga luteotrofa hormonet under andra hälften av den luteala fasen hos tik (Okkens et al., 1990). Genom att hämma sekretionen av prolaktin kommer gulkroppens aktivitet att avstanna, vilket sedan leder till en luteolys (Verstegen et al., 2008). Progesteronhalten kommer då att sjunka snabbt och pålitligt. Prolaktin utsöndras normalt av hypofysen. Denna utsöndring hindras effektivt då dopaminagonister binder till den inhibitoriska receptorn D_2 .

Behandling med den potenta dopaminagonisten kabergolin har visat sig vara ett alternativ vid pyometra (Pau et al., 2000). Av 13 behandlade tikar fick visserligen fem återfall inom två brunstcykler, men inga biverkningar kunde observeras till skillnad från vid användning av $\text{PGF}_{2\alpha}$. Det var enbart två av tikarna som parades vid nästkommande brunst men båda blev dräktiga och födde friska valpar. En studie år 2007 visade på en större framgång om man kombinerade kabergolin med syntetiska prostaglandiner (England et al., 2007). En månad efter avslutad behandling visade inga av tikarna tecken på sjukdom. Alla biverkningar av behandlingen var lindriga och begränsade till en kort period efter injektionen. Av elva parade tikar var det sju som födde friska valpar. Återfallsfrekvensen över längre tid fastställdes dock inte.

Kombination av kabergolin och syntetiska prostaglandiner visade sig även vara det bästa alternativet i den jämförande studie av olika substanser som gjordes år 2013 (Jena et al., 2013a). Öppnande av cervix kunde med kombinationsbehandlingen observeras redan efter ett dygn. Återfallsfrekvensen var även lägre och fertiliteten högre hos dessa tikar än hos de som behandlas med enbart prostaglandiner. Den

framgångsrika behandlingen kan bero på en samverkande effekt mellan de två substanserna.

Progesteronreceptorantagonister

Progesteronantagonister såsom aglepriston binder till progesteronreceptorerna och blockerar dem. Progesteronets halter påverkas inte men dess effekter uteblir. Situationen liknar den fas då luteolysen skett och progesteronhalten minskar naturligt (Verstegen et al., 2008). De antiprogestagener som används är syntetiska steroider med hög affinitet för receptorn, de binder ca fyra gånger starkare än naturligt progesteron (Gobello et al., 2003). Det diskuteras dock huruvida progesteronreceptorantagonister allena kan inducera den grad av muskelkontraktion som önskas i livmodern.

Under 90-talet började man göra studier där man behandlade pyometra med den aktiva substansen aglepriston. År 1997 visade två studier att aglepriston kunde användas för behandling och att det dessutom inte gick att detektera några biverkningar (Blendinger et al., 1997; Breitkopf et al., 1997). Den ena studien innefattade endast sex hundar, men en signifikant minskning av livmoderns hålrum kunde observeras (Blendinger et al., 1997). Allmäntillståndet och foderintaget indikerade tillfrisknad hos samtliga hundar. Däremot kunde inga muskelkontraktioner i livmodern detekteras, vilket ledde till spekulationer om möjligheten att kombinera aglepriston med andra substanser. Studien som gjordes av Breitkopf et al. (1997) visade liknande resultat. Man observerade även att samtliga hundar med stängd cervix uppvisade en öppen cervix inom 12-24 timmar.

År 2003 gjordes ett försök att kombinera aglepriston och syntetiska prostaglandiner som behandling. Resultatet blev på kort sikt lyckat, men 20 % av de 15 tikarna fick återfall redan efter nästa östrus (Gobello et al., 2003). Eftersom endast en av de tillfrisknade tikarna parades och blev dräktig, gick det inte att dra några direkta slutsatser om fertiliteten hos de övriga. Även i detta försök kunde varken lokala eller systemiska biverkningar observeras.

En studie år 2006 visade att behandling med aglepriston kombinerat med syntetiska prostaglandiner är mer effektivt än aglepriston allena (Fieni, 2006). 80 % av tikarna tillfrisknade och ingen hade fått återfall 90 dagar efter påbörjad behandling. Eftersom de flesta tikarna inte följdes upp kontinuerligt kunde återfallsfrekvensen på längre sikt inte bedömas korrekt. Studien visade även att öppnande av cervix kunde observeras hos 17 av 17 tikar som uppvisat stängd cervix under försökets början. Detta stärker teorin om aglepriston som en pålitlig öppnare av cervix (Fieni, 2006). En annan studie gjordes år 2010 för att undersöka aglepristons effekter på uteruskontraktioner in vitro (Gogny et al., 2010). Där fastställdes det att myometriets kontraktioner efter tillsats av $\text{PGF}_{2\alpha}$ eller oxytocin ökade signifikant efter tidigare behandling med antiprogestin. Progesteronreceptorantagonister bör därmed troligen kombineras med andra substanser för bäst resultat.

Senast år 2013 gjordes en retrospektiv observationsstudie av 28 hundar som behandlats med aglepriston på Universitetsdjursjukhuset i Uppsala under en period på nio år¹. Resultatet av studien visade att 75 % av hundarna tillfrisknade, men återfall kunde ses hos 10 av 21 tikar. Tretton av tikarna parades sedan och nio av dessa fick valpar. Sju av tikarna tillfrisknade inte, varav sex opererades och en avlivades.

DISKUSSION

Medicinsk behandling av pyometra är ett brett ämne som det har gjorts många studier om de senaste årtiondena. Det finns uppenbarligen en stark vilja att utveckla bra behandlingsprotokoll. Operation med ovariohysterektomi är fortfarande den i första hand rekommenderade behandlingen (Hagman, 2012; England et al., 2007; Verstegen et al., 2008), men det finns flera andra alternativ som kan övervägas. Rekommendationerna är dock tydliga om att medicinsk behandling bör övervägas endast på relativt unga och inte alltför påverkade djur. Eftersom huvudsyftet med medicinsk behandling är bevarande är reproduktionsförmågan bör även tiken ha ett visst avelsvärde. En del forskare rekommenderar även att tiken paras redan nästföljande lopp då detta anses minska risken för återfall (Nelson et Feldman, 1982).

Trots det stora antalet studier som granskats i denna litteraturöversikt är det flera av dem som jag anser har brister i underlag och urval. En studie omfattar totalt 67 tikar (Fieni, 2006), men för alla andra låg rekryteringsspannet endast mellan 6 och 24 djur. Ett annat problem är att många tikar i urvalet inte är representativa för den målgrupp som behandlingen är tänkt att appliceras på. Det var till exempel inte ovanligt med tikar av 11-12 års ålder. De flesta av studierna klassificerar inte heller livmoderns inflammation i olika grader. Jag anser att mer standardiserade studier bör utföras, där man till exempel tar hjälp av Dows klassificeringssystem.

Resultaten av studierna är ofta missvisande, då behandlingen många gånger räknas som lyckad trots att återfall ses redan efter ett par månader. I en studie visar till exempel behandling med syntetiska prostaglandiner en tillfrisknandegrad på 100 %, trots att återfallsfrekvensen var 85 % (Jena et al., 2013b). Återfallsfrekvensen bör studeras noggrant med långsiktig uppföljning för att relevanta slutsatser skall kunna dras. Detta blir särskilt viktigt med tanke på att det andra valet av behandlingsstrategi, dvs ovariohysterektomi, garanterar en återfallsfrekvens på 0 %. Det finns dessutom mycket som pekar på att sjukdomen inte botas med medicinsk behandling, utan istället enbart trycks ned till en subklinisk nivå (Meyer-Wallen et al., 1986).

Trots att studierna brister i vissa aspekter, visar de att man trots allt kan behandla pyometra medicinskt och få en positiv effekt, om än kortsiktigt i många fall. Återfallsfrekvensen är hög, men behandlingen bör ändå kunna övervägas om man till

¹ Resultat av examensarbete av Linnea Ros, veterinärstuderande, med huvudhandledare Ragnvi Hagman, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU. E-mail mars 2014

exempel vill ta en sista kull på en värdefull tik för att sedan kastrera henne. Dock måste man ta med i beräkningen att pyometra till en viss del är ärftligt då tikar av vissa raser drabbas till hela 50 % (Egenvall et al., 2001). I val av behandlingsmetod finns därför även etisk aspekt som man bör beakta. Det finns dock fördelar med medicinsk behandling som inte helt går att bortse ifrån. Ovariohysterektomi är inte oproblematiskt utan kan förutom operationsrisken även medföra till exempel hormonberoende inkontinens, pälsbesvär, personlighetsförändringar och övervikt.

I situationer där avelsvärdet är mycket högt kan det vara viktigt att ha ett alternativ till kastrering. Detta gäller inte bara för tikar av värdefulla hundraser, utan pyometra drabbar även vilda hunddjur. Den röda vargen (*Canis rufus*) och den afrikanska vilthunden (*Lycaon pictus*) är två exempel på utrotningshotade arter som drabbas av pyometra (Anderson et al., 2013). Ett försök gjordes år 2013 med medicinsk behandling av tre röda varghonor som drabbats av pyometra. Två av dem fick kastreras då behandlingen inte hjälpte, men i samband med kastrationen fann man att äggstockarna var svårt drabbade av cystor. Den tredje vargtiken som även var yngre blev märkbart bättre, men det finns ännu ingen dokumentation om huruvida hon sedan blev dräktig eller ej.

En annan aspekt som lyfts fram är att det ibland kan vara en god idé att behandla pyometra medicinskt för att stabilisera en tik som är för svag för att genomgå en operation (Fieni, 2006). Tillsammans med understödjande behandling kan tiken återhämta sig så pass att man vågar söva henne och utföra en ovariohysterektomi. I en sådan situation är det givetvis ännu viktigare att behandling kan ske med minsta möjliga bieffekter.

Det är svårt att jämföra de olika substanserna mot varandra eftersom de flesta studierna är utformade på olika sätt. Baserat på det studier jag har läst verkar dock kombinationer vara en god idé, t ex prostaglandiner med dopaminantagonister eller progesteronreceptorantagonister. I en studie där man jämförde naturliga $\text{PGF}_{2\alpha}$, syntetiska $\text{PGF}_{2\alpha}$ och dopaminagonister var en kombination av syntetiska $\text{PGF}_{2\alpha}$ och dopaminagonister det bästa alternativet (Jena et al., 2013a). Aglepriston fanns dock inte med i studien överhuvudtaget. Även intravaginal behandling med prostaglandiner visade goda resultat, men som författaren själv påpekar behövs det fler studier för att några klara slutsatser ska kunna dras (Gabor et al., 1999).

Jag anser som nämnts att det bör utföras fler standardiserade studier, och att stort fokus bör ligga på långsiktig återfallsfrekvens och reproduktionsförmåga efter avslutad behandling. Eftersom en bibehållen reproduktionsförmåga är själva huvudsyftet med behandlingen, är det i högsta grad relevant att undersöka huruvida den påverkas. Det kan också vara värt att spekulera kring om det ens är försvarbart att behandla pyometra medicinskt på grund av alla ovan nämnda aspekter som ärftlighet, återfallsrisk och nedsatt reproduktionsförmåga. Kanske bör man istället leta efter nya sätt att tackla sjukdomen. Ett område som det forskas en del på i dagsläget är olika sätt att snabbare kunna diagnosticera pyometra. Till exempel har mätning av

prostaglandinmetaboliter i blodet hos tikar med vaga symptom visat sig vara ett bra diagnostiskt verktyg (Hagman et al., 2006). Min egen åsikt är att eftersom det är en så pass vanlig och allvarlig sjukdom, så är det bra att veta så mycket som möjligt om den. Allt ifrån patogenes, symptom, och diagnosticering till eventuell medicinsk behandling!

REFERENSLISTA

- Anderson, K. & Wolf, K.N. (2013). Medical management of pyometra in three red wolves (*Canis rufus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, vol. 44, ss. 1010-1017.
- Barrau, M.D., Abel, J.H., Verhage, H.G. & Tietz, W.J. (1975). Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. *American Journal of Anatomy*, vol. 142, ss. 47-65.
- Blendinger, K., Bostedt, H. & Hoffmann, B. (1997). Hormonal state and effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra. *Journal of Reproduction and Fertility*, vol. 51, ss. 317-325.
- Breitkopf, M., Hoffmann, B. & Bostedt, H. (1997). Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogesterin. *Journal of Reproduction and Fertility*, vol. 51, ss. 327-331.
- Concannon, P.W. McCann. J.P. Temple. M. (1989). Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition the dog. *Journal of Reproduction and Fertility*, vol. 39, ss. 3-25.
- Concannon, P.W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124, ss. 200-210.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic endometrial complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology*, vol. 55, ss. 1509-1510.
- Dow, C. (1959). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 69, ss. 237-250.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, BN., Hedhammar, A., Olson, P. & Lagerstedt, A-S. (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, ss. 530-538.
- England, GW., Freeman, SL. & Russo, M. (2007). Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Veterinary Record*, vol. 160, ss. 293-296.
- Feldman, F.C. & Nelson, R. W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Third edition. St Louis, Missouri: Saunders, ss. 862.
- Fieni, F. (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, vol. 66, ss. 1550-1556.
- Gabor, G., Siver, L. & Szenci, O. (1999). Intravaginal prostaglandin f2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. *Acta Veterinaria Hungaria*, vol. 47, ss. 103-108.

- Gobello, C., Castex, G., Klima, L., Rodriguez, R. & Corrada, Y. (2003). A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology*, vol. 60, ss. 901-908.
- Gogny, A., Mallem, Y., Destrumelle, S., Thorin, C., Desfontis, J-C., Gogny, M. & Fieni, F. (2010). In vitro comparison of myometrial contractility induced by aglepristone-oxytocin and aglepristone-PGF2alpha combinations at different stages of the estrus cycle in the bitch. *Theriogenology*, vol. 74, ss. 1531-1538.
- Hagman, R. (2012). Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. *Reproduction of Domestic Animals*, vol. 47, Suppl 6, ss. 323- 325.
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B.A., Bergström, A., Ström Holst, B. & Lagerstedt, A-S. (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F_{2α} metabolite analysis. *Theriogenology*, vol. 66, ss. 198-206.
- Jena, B., Rao, K.S., Reddy, K.C.S. & Raghavender, K.B.P. (2013a). Therapeutic efficacy of natural prostaglandin in the treatment of pyometra in bitches. *Vet World*, vol. 6, ss 295-299.
- Jena, B., Rao, K.S., Reddy, K.C.S. & Raghavender, K.B.P. (2013b). Comparative efficacy of various therapeutic protocols in the treatment of pyometra in bitches. *Veterinarni Medicina*, vol. 58, ss. 271-276.
- Kowalewski, M.P. (2012). Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. *Reproduction of Domestic Animals*, Suppl 6, ss. 19-24.
- Meyer-Wallen, V.N., Goldschmidt, M.H. & Flickinger, G.L. (1986). Prostaglandin F₂ alpha treatment of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 189/12, ss. 1557-1561.
- Nelson, R.W., Feldman, E.C. & Stabenfeldt, G.H. (1982). Treatment of canine pyometra and endometritis with prostaglandin F₂ alpha. *Journal of American Veterinary Medical Association*, vol. 181, ss. 889-903.
- Niskanen, M. & Thrusfield, M.V. (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, vol. 143, ss. 493-498.
- Okkens, A.C., Bevers, M.M., Dieleman, S.J. & Willemsse, H. (1990). Evidence of prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Veterinary Quarterly*, vol. 12:4, ss. 193-201.
- Pau, S., Zedda, M.T., Carluccio, L., Bogliolo, L. & Shermardori, U. (2000). The use of cabergoline for the treatment of pyometra in the bitch. *14th International Congress of Animal Reproduction*, ss. 239.
- Sjaastad, Ö.V., Sand, O. & Hove K. (2010). *Physiology of domestic animals*, 2. Ed. Oslo: Scandinavian Press, ss. 704-715.
- Smith, F. O. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, vol. 66, ss. 610-612.
- Sveriges veterinärförbund. (2009). *Antibiotikapolicy del 2, hund och katt*. http://www.svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Initiativ%C3%A4renden/antibiotikapolicy_2009.pdf. [2014-03-22]
- Verstegen, J., Dhaliwal, G. & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advancement in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, vol. 70, ss. 364-374.

Wählberg, S. (2011). *Cystisk endometriehyperplasi/pyometrakomplexet hos hund: orsaker och patogenes*. Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet. (Kandidatarbete 2011:58).