



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Farmakologisk behandling av pyometra hos tik

Frida Pettersson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:68

Farmakologisk behandling av pyometra hos tik

Pharmacological treatment of canine pyometra

Frida Pettersson

Handledare: Pia Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Carina Ingvast Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:68

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

Nyckelord: pyometra, livmoderinflammation, hund, prostaglandin, antiprogesteron, dopaminagonist

Keywords: pyometra, uterus infection, dog, prostaglandin, anti-progesterone, dopamine agonist

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Förekomst och symtom.....	3
Patogenes.....	4
Farmakologisk behandling.....	4
<i>Prostaglandiner</i>	5
<i>Antiprogesteron</i>	6
<i>Dopaminagonister</i>	7
<i>GnRH-antagonister</i>	7
<i>Antibiotika</i>	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Pyometra är en vanlig sjukdom som förekommer främst hos medelålders och äldre tikar. Sjukdomen innebär en inflammerad livmoder där var har ansamlats. Infektionen är bakterieorsakad och ofta är infektinsagens *Escherichia coli*. Kliniskt ses bland annat nedsatt allmäntillstånd, diarré, ökad törst och illaluktande flytningar.

Traditionellt har förstahandsvalet av behandling varit ovariehysterektomi. Det är en operation där äggstockar, äggledare och den infekterade livmodern avlägsnas. I de flesta fall är operationen lyckad men ett stort bukingrepp är alltid riskfyllt och tikens reproduktionsförmåga går förlorad. Därför finns det tillfällen där en annan behandling eftersöks och farmakologisk behandling kan vara ett alternativ. Syftet med denna litteraturöversikt är att beskriva de läkemedel som används vid behandlingen samt deras respektive för- och nackdelar.

Vid en farmakologisk behandling ger man tiken läkemedel som framför allt motverkar progesteronets inflytande på endometriet, men även kontraherar uterus och gör att cervix öppnas, på så sätt töms livmodern på var och tiken kan återhämta sig. Samtidig behandling med antibiotika brukar rekommenderas i internationell litteratur.

De läkemedel för behandling av pyometra som främst förekommer i litteraturen är prostaglandiner, antiprogesteroner och dopaminagonister. Alla dessa har en godtagbar klinisk effekt på kort sikt. Den främsta skillnaden i behandlingsresultat är hur många av tikarna som uppvisar biverkningar och hur många som får återfall. Det är dock svårt att jämföra de olika studierna inom ämnet med varandra då de har studerat tikar av olika ålder och ras, olika doser av läkemedlen och olika antibiotika. Därför går det i nuläget inte att säga vilken av de föreslagna behandlingsstrategierna som ger bäst resultat utan mer forskning inom ämnet efterfrågas. Prostaglandiner är dock det läkemedel som ger både flest biverkningar och flest återfall och bör med tanke på detta inte väljas som ensam behandling. Däremot kan prostaglandiner i låga doser kombineras med både antiprogesteroner och dopaminagonister. Antiprogesteroner kan även användas som ensam behandling.

SUMMARY

Pyometra is a disease that is commonly seen in middle-aged and older bitches. The cause of the disease is an inflamed uterus that has filled up with pus. The bacterium *Escherichia coli* is the most common source of the infection. Symptoms of the disease are often decreased general condition, diarrhoea, increased drinking and malodourous vaginal discharge.

The first option for treatment has traditionally been ovariohysterectomy. The ovary, oviducts and the infected uterus are removed during this procedure. The operation is often successful but major surgery in the abdomen is always associated with a risk of complications and it also renders the bitch sterile for the rest of her life. Therefore, an alternative treatment is sometimes requested and pharmacological treatment might be an option. The aim of this literature review is to describe these substances and their respective advantages and disadvantages.

During the medical treatment of pyometra the bitch is given drugs that primarily counteract the effect of progesterone on the endometrium. The drugs also cause the uterus to contract and the cervix to open up so that the pus can be evacuated from the uterus and the bitch can recover. International literature usually recommends that the bitch is simultaneously treated with antibiotics.

The most commonly used drugs for the treatment of pyometra are prostaglandins, anti-progesterones and dopamine agonists. All of these have an acceptable clinical effect on a short term basis. The main difference between them is how many of the treated bitches that show signs of side effects and how often the disease recurs. It is hard to compare the published studies within this subject to each other due to the fact that bitches of different ages and breeds have been studied, the drugs have been given in different doses and different types of antibiotics have been used. Therefore, it is impossible to say which one of the treatments that gives the best result. More research within the subject is required. Prostaglandin does however seem to be the drug that give both the most side effects and the highest rate of recurrences and should therefore not be chosen as a single drug for the treatment of pyometra. Nevertheless, prostaglandines in lower doses can be given in combination with either anti-progesterones or dopamine agonists. Anti-progesterones may also be given as a single drug.

INLEDNING

Pyometra är en sjukdom som är vanligt förekommande bland intakta medelålders och äldre tikar (Egenvall *et al.*, 2001). Sjukdomen innebär en infektion i uterus vilket resulterar i varbildning. Vanligtvis ses också illaluktande flytningar och nedsatt allmäntillstånd. Ofta är tillståndet relativt akut (Smith, 2006). Förstahandsvalet av behandling är i de flesta fall ovariehysterektomi (OHE). Operationen innebär att äggstockar, äggledare och den infekterade livmodern avlägsnas. Fördelen med det är att det både är en effektiv behandling och att ett eventuellt återfall undviks.

Dock finns det även nackdelar med operationen. Det finns alltid en risk att det tillstöter komplikationer antingen under eller efter ingreppet vilket är något som alltid bör tas i beaktande. En farmakologisk behandling innefattar även användning av antibiotika vilket i de flesta fall inte behövs vid OHE (Sveriges Veterinärförbund, 2009). Sjukdomen drabbar ibland yngre tikar som används i avel. Dessa kan vara mycket värdefulla både ekonomiskt och för bevarandet av egenskaper inom rasen. Vid sådana tillfällen efterfrågas ofta ett alternativ till OHE där tikarnas reproduktiva förmåga kan behållas. När äldre tikar drabbas bedöms det ibland att en operation skulle vara en allt för stor påfrestning eller att operationen blir för kostsam med tanke på att den förväntade livslängden inte är så lång. Istället för att avliva tiken finns det ägare som då väljer att behandla sjukdomen med läkemedel.

Syftet med den här rapporten är att beskriva de idag förekommande farmakologiska behandlingarna av pyometra. De specifika frågeställningar som tas upp är: Vilka substanser används idag för medicinsk behandling av pyometra? Vilka fördelar respektive nackdelar har de olika preparaten? Vilka olika typer av antibiotika används vid behandlingen? Vilka tikar lämpar sig behandlingen för?

MATERIAL OCH METODER

Material till litteraturstudien erhöles genom databaserna PubMed, Web of Science och Primo. Sökord som användes var bland annat pyometra AND dog OR dogs OR canine OR bitch AND "prostaglandin F_{2α}" OR "antiprogestine" OR "dopamine agonist" samt olika kombinationer av dessa.

För att hitta ytterligare litteratur användes även referenser i olika översiktsartiklar inom ämnet. I de fall där det har funnits flera liknande studier har de nyare studierna och de som är publicerade i mer välkända tidskrifter prioriterats och getts mer utrymme.

LITTERATURÖVERSIKT

Förekomst och symtom

Pyometra är en vanlig sjukdom bland medelålders och äldre tikar och diagnostiseras vanligtvis mellan fyra veckor och fyra månader efter löpet (Niskanen & Thrusfield, 1998). I genomsnitt kommer 19 % av alla svenska, intakta tikar att ha insjuknat i sjukdomen före 10 års ålder.

Förekomsten skiljer sig dock stort mellan olika raser. De raser som drabbas i störst utsträckning är bland annat berner sennenhund, grand danois, leonberger och rottweiler (Jitpean *et al.*, 2012).

Kliniska tecken på pyometra är minskad aptit, nedstämdhet, ökad törst, trötthet, feber, buksmärta, diarré och kräkningar. Blodprov visar ofta en förhöjd mängd vita blodkroppar (Hagman, 2012).

Patogenes

Att hundar drabbas oftare än andra djurslag tros bero på att deras östruscykel har en förlängd lutealfas även då de inte blir dräktiga. Detta förekommer även hos vargar och medför att de tikar som inte blir dräktiga och föder valpar ändå kan hjälpa till att dia de valpar som föds av andra tikar i flocken. Hos våra hundar är fenomenet känt som skendräktighet. Den förlängda lutealfasen medför att progesteronhalterna i blodet kommer vara förhöjda under en längre tid jämfört med hos andra arter. Progesteronet påverkar livmodern på flera olika sätt. Endometriets körtlar växer till och stimuleras till ökad sekretion. Det ger också en minskning av kontraktionerna i myometriet (Smith, 2006). De höga progesteronhalterna i kombination med låga halter av östrogen hämmar immunförsvarets T-hjälparceller (Sugiura *et al.*, 2004). Ett svagare immunsystem i kombination med de övriga förändringarna i livmodern gör att opportunistiska patogena bakterier kan växa till och tiken utvecklar pyometra. Den vanligaste bakterien är *Escherichia coli* (*E-coli*) (Dhaliwal *et al.*, 1998; Ros *et al.*, 2014).

Det finns två former av pyometra. Den ena formen innebär en öppen cervix och illaluktande flytningar. Vid den andra formen är cervix stängd och inga flytningar förekommer, därmed hålls allt kvar i uterus. Denna form anses vara allvarigare då den på grund av avsaknaden av flytningar ofta upptäcks och diagnostiseras i ett senare skede samt att risken för en ruptur av uterus är större (Smith, 2006). För att tiken ska kunna tillfriskna utan att genomgå OHE är det av största vikt att cervix öppnas så att varet i livmodern kan evakueras (Fieni, 2006).

Cystisk endometriehyperplasi (CEH) är ett tillstånd där endometriets körtlar blir fler och ökar i storlek. Ingen infektion föreligger men CEH ses ofta i kombination med pyometra. En vanlig teori är att denna endometriehyperplasi är en av de predisponerande faktorerna för sjukdomen (De Bosschere *et al.*, 2001).

Farmakologisk behandling

Tanken med farmakologisk behandling av pyometra är att motverka progesteronets inflytande på endometriet. På så sätt stimuleras uterus till att kontrahera och cervix öppnas så att uterus töms på var. Det är en förutsättning för att tiken ska kunna återhämta sig utan att behöva genomgå en operation.

Farmakologisk behandling är inte ett alternativ för tikar som har njursjukdom, leversjukdom eller peritonit. Har tiken njur- eller leversjukdom förändras hennes metabolism och utsöndring av läkemedlet och det finns en risk att de terapeutiska nivåerna av läkemedlet inte upprätthålls.

Peritonit är ett tecken på att livmodern har rupturerat eller att varet har pressats ut genom äggledarna och kommit ut i buken (Fieni *et al.*, 2014).

De senaste årtiondena har en hel del forskning bedrivits på medicinsk behandling av pyometra. De farmakologiska substanser som har använts mest framgångsrikt är prostaglandiner, antiprogesteron och dopaminagonister (Verstegen *et al.*, 2008).

Prostaglandiner

Behandling av pyometra med prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) är rapporterat i ett flertal studier. På den svenska marknaden finns de syntetiska prostaglandinanaloga cloprostenol och luprostiol samt det naturliga prostaglandinet dinoprost. De finns dock bara registrerade för nötkreatur, häst och svin. PGF_{2α} utlöser kontraktioner i livmoderns och tarmens muskulatur samt öppnar delvis upp cervix så att exsudatet i livmodern kan ta sig ut (Natrajan & Tzingounis, 1986). De har även en luteolytisk effekt vilket innebär en tillbakabildning av corpus luteum och därmed en minskad progesteronfrisättning.

Jena *et al.* (2014) genomförde en studie där 14 tikar med öppen pyometra behandlades med cloprostenol och understödjande behandling. Studien visade ett fullständigt tillfrisknande hos alla deltagande tikar, däremot har sex av de sju tikarna fått tillbaka sjukdomen inom fyra månader efter behandlingen. Liknande resultat om än inte riktigt lika hög andel tikar som får tillbaka sjukdomen har visats i andra studier (Nelson *et al.*, 1982; Meyers-Wallen *et al.*, 1987; Gilbert *et al.*, 1989).

Av 17 tikar med pyometra som behandlades med PGF_{2α} av Nelson *et al.* (1982) tillfrisknade 14. Fyra av tikarna hade stängd pyometra och av dessa var det tre som inte tillfrisknade.

PGF_{2α} verkar som ett lokalt hormon på flera ställen i kroppen vilket kan leda till diverse biverkningar. Vanligtvis ses diarré, ökad salivering och kräkningar. Ofta måste hundar som behandlats med PGF_{2α} skrivas in för inläggande vård och behandling (Fieni, 2006). Det terapeutiska fönstret är relativt smalt och ofta kan bieffekter uppkomma redan under terapeutiska doser. Med anledning av att bieffekterna är dosberoende bör man enligt Verstegen *et al.* (2008) inleda behandlingen med den lägsta dosen för att sedan öka på allt eftersom. På det viset kan man minska andelen tikar som uppvisar kräkningar och andra bieffekter till under 15 %.

Ett sätt att minska eller helt undvika dessa biverkningar är att administrera PGF_{2α} intravaginalt. I kombination med intramuskulär antibiotikabehandling noterades ett fullständigt tillfrisknande hos 80 % av de behandlade tikarna. Under de 12 månader som studien pågick kunde inga tecken på återfall observeras hos någon av dem (Gábor *et al.*, 1999).

Antiprogesteron

Aglepriston är en syntetisk steroid som binder till progesteronreceptorerna i uterus. Därmed trängs progesteron bort och man får en antagonistisk effekt. Det finns även andra antiprogestagener som potentiellt skulle kunna användas vid pyometrabehandling men aglepriston är den enda som idag är registrerad för veterinärt bruk (Jurka *et al.*, 2010).

När effekten av progesteron inhiberas ökar livmoderns kontraktioner och cervix öppnas. Det leder till att man de första dagarna efter att behandlingen har inletts kommer se en ökad mängd flytningar från vagina. Är cervix stängd tar det upp till 48 timmar innan den öppnas och därför dröjer det längre innan flytningarna uppkommer (Fieni, 2006).

I en studie där 52 tikar behandlades med aglepriston återhämtade sig 48 stycken inom tre veckor. Av de fyra tikarna som inte behandlades framgångsrikt var det tre som senare visade sig ha ovarie- och endometriecystor. Den fjärde avled till följd av njurinsufficiens (Trasch *et al.*, 2003).

Contri *et al.* (2014) använde ett alternativt doseringsschema jämfört med det som har använts traditionellt. De 47 tikarna i behandlingsgruppen fick injektioner med aglepriston dag 0, 2, 5 och 8. Alla dessa tikar tillfrisknade. Kontrollgruppen behandlades enligt det traditionella behandlingsschemat med injektioner dag 0, 1 och 6. Av dessa tillfrisknade 88 %. Baserat på mängden flytningar som tikarna uppvisade bedömdes knappt hälften av dem ha en öppen cervix när behandlingen inleddes.

Återfallsfrekvensen efter behandling med aglepriston varierar mellan olika studier. Contri *et al.* (2014) påvisar inte några återkommande symtom på någon av tikarna i sin studie. I en retrospektiv studie av Ros *et al.* (2014) visade det sig emellertid att 48 % procent av tikarna som behandlats med aglepriston hade drabbats av återfall. Tikens ålder har dock stor påverkan på om sjukdomen återkommer eller ej. Det har visats att andelen som återfår sjukdomen efter behandling med antiprogesteron är lägre bland tikar som är under fem år gamla. Dessa tikar har också en större sannolikhet att bli dräktiga efter behandlingen (Jurka *et al.*, 2010). Det finns även data som tyder på att tikar med CEH har en högre sannolikhet att få tillbaka symtomen efter ett senare lopp (Trasch *et al.*, 2003).

Antiprogesteron har dock bara effekt som progesteronantagonist och därmed ingen egen effekt på livmoderns kontraktilitet. Därför kan det vara effektivt att kombinera antiprogesteron med låga doser av prostaglandiner (Contri *et al.*, 2014). Att kombinera de två substanserna är ett sätt att komma åt den terapeutiska effekten av prostaglandiner med mindre biverkningar eftersom dosen då kan sänkas. Vid samtidig användning av aglepriston och låga doser av cloprostenol ses ingen ökning av antalet tillfrisknade tikar jämfört med vid användning av enbart aglepriston. Däremot förbättras tikarnas allmäntillstånd snabbare och tiden tills de är helt återställda minskar (Molina D, 2015). I en studie gjord 2003 testades två olika behandlingsregimer av antiprogesteron kombinerat med prostaglandiner i låga halter. I studien sågs inga biverkningar av läkemedlen och

alla tikarna friskförklarades efter fullföljd behandling. 20 % av tikarna drabbades av sjukdomen igen vid senare löp (Gobello *et al.*, 2003).

En liknande studie är gjord med kombinationer av de två substanserna. Där sågs kräkning hos 50 % av tikarna som behandlades på detta sätt. Den höga andelen biverkningar förklaras av författarna med att de flesta tikar som deltog i studien hade ett dåligt allmäntillstånd (Fieni, 2006).

Dopaminagonister

Kabergolin är en dopaminagonist som finns registrerad på den svenska marknaden. Den är godkänt för hund och katt med indikationen behandling av skendräktighet och hämning av laktation.

Kabergolin verkar direkt på hypofysens framlob där de hämmande dopamin-D2-receptorerna stimuleras. Det leder till en långvarig hämning av prolaktinutsöndringen. Prolaktin är ett luteotrofiskt hormon och hämning av det leder till en tillbakabildning av corpus luteum med en efterföljande sänkning av progesteronnivåerna. Därför kan det tänkas vara effektivt för behandling av pyometra (De Rensis *et al.*, 2006).

Tikar med både öppen och stängd cervix som fick en behandling bestående av både kabergolin och cloprostenol återhämtade sig i hög grad från sin pyometra. Upp till en timme efter injektionen med kabergolin uppvisade samtliga tikar de typiska biverkningar som prostaglandiner ger. Biverkningarna inkluderade kräkningar, diarré och flåsighet. Förekomsten av biverkningar minskade efter varje injektion med cloprostenol. Inga biverkningar uppvisades till följd av kabergolinet. Vid efterföljande löp fick 19 % av tikarna tillbaka sjukdomen och av de som parades blev 67 % dräktiga (England *et al.*, 2007). Använder man en lägre dos cloprostenol uppvisar färre av tikarna biverkningar men man har fortsatt hög andel tikar som anses bli botade (Corrada *et al.*, 2006).

Behandling med kombinationsterapi bestående av PGF_{2α} och en dopaminagonist har visats ge en högre sannolikhet till både löp och dräktighet efter tillfrisknandet. Det ger även en lägre risk för att få tillbaka sjukdomen jämfört med de tikar som behandlats enbart med PGF_{2α} (Jena *et al.*, 2013).

Det har inte kunnat påvisas någon gemensam bakomliggande faktor till varför behandlingen med kabergolin i kombination med låga doser av cloprostenol är effektiv eller inte (Corrada *et al.*, 2006).

GnRH-antagonister

Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) frisätts från hypothalamus. Det verkar på hypofysens framlob som då frisätter follikelstimulerande hormon och luteiniserande hormon (LH). Dessa har

en framträdande roll i att driva tikens östruscykel framåt. LH bidrar bland annat till att upprätthålla funktionen av corpus luteum. GnRH-antagonister blockerar GnRH-receptorerna i hypofysen. Är dessa blockerade stoppas frisättningen av LH och corpus luteum går i luteolys i brist på stimulering (Batista *et al.*, 2015).

GnRH-antagonister används främst för att behandla olika typer av hormonberoende åkommor på människor. Nyligen har det även börjat testas på djur där pyometra kan tänkas vara en av indikationerna. Den första publikationen där detta undersöks är en okontrollerad fallstudie. Författarna har behandlat fyra tikar med GnRH-antagonisten acyline. En av tikarna hade en stängd cervix som öppnades 36 timmar efter den första behandlingen. Alla de fyra tikarnas tillstånd förbättrades och ingen av dem uppvisade några biverkningar. Dock framgår det inte av artikeln huruvida de senare parades eller om sjukdomen återkom (Batista *et al.*, 2015).

Antibiotika

De allra flesta forskningsrapporter inom området menar att samtidig användning av antibiotika under farmakologisk pyometrabehandling är absolut nödvändigt för ett tillfrisknande. Väljer man istället OHE behöver vanligtvis ingen antibiotika ges (Sveriges Veterinärförbund, 2009). En mikrobiologisk odling ska göras från flytningarna för att identifiera vilken typ av bakterier som finns och deras resistensmönster. Pyometra är dock ofta ett allvarligt tillstånd och i väntan på provsvar bör man sätta in en antibiotika baserat på den vanligaste förekommande patogena mikroorganismen som är *E-coli*. Ges antibiotika oralt bör det tas i beaktande att en av de vanligaste biverkningarna vid framförallt prostaglandininjektioner är kräkningar (Verstegen *et al.*, 2008).

En typ av antibiotika som har använts i många olika studier är amoxicillin i kombination med klavulansyra (Gobello *et al.*, 2003; Corrada *et al.*, 2006; Fieni, 2006; Jurka *et al.*, 2010; Contri *et al.*, 2014; Batista *et al.*, 2015; Jena *et al.*, 2014).

Vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala var fluorokinoloner det vanligaste valet av antibiotika för tikar med pyometra som behandlades med aglepriston mellan åren 2004 och 2013 (Ros *et al.*, 2014). Fluorokinoloner valdes även i studien av Molina D (2015) och till vissa av patienterna i studien gjord av Trasch *et al.* (2003).

England *et al.* (2007) valde att ge sina tikar sulfonamid i kombination med trimetoprim.

Sveriges veterinärförbund (2009) har en antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård där man anger att fluorokinoloner borde vara veterinärens förstahandsval i väntan på svar från bakteriologisk odling. I andra hand bör trimetoprim-sulfa väljas. Från och med 2015 är det dock, förutsatt att djurets tillstånd inte är akut livshotande, inte tillåtet att ge fluorokinoloner i Sverige om det finns andra antibiotikasorter som bakterien är känslig för (11§ SJVFS 2015:32).

DISKUSSION

Litteraturen tyder på att det finns flera olika strategier för att medicinskt behandla pyometra hos tikar och att många av de behandlade hundarna tillfrisknar. Jämfört med OHE har alla de olika medicinska behandlingssvågarna fördelen att de är mindre invasiva och att de bibehåller tikarnas reproduktionsförmåga. De gemensamma nackdelarna är att inte alla djur botas och att återfall förekommer i relativt hög frekvens samt att behandlingen ofta innefattar antibiotika.

Det finns dock skillnader mellan de olika medicinska behandlingarna både när det gäller antalet botade individer, mängden biverkningar och antalet återfall.

PGF 2α har förvisso visat sig ha god effekt men även stor förekomst av biverkningar och återfall (Meyers-Wallen *et al.*, 1987; Jena *et al.*, 2014). Det har även visats att resultatet blir sämre för tikar med stängd cervix (Nelson *et al.*, 1982). Det tyder på att PGF 2α som ensam behandling inte är att rekommendera till dessa tikar. Även Gilbert *et al.* (1989) visar att behandling med prostaglandinanaloger har störst chans att lyckas vid pyometra där cervix är öppen. Det kan anses vara lite märkligt då en del av prostaglandinets verkningsmekanism är att de till viss del öppnar upp cervix.

En av de studier på medicinsk behandling av pyometra som har kunnat visa upp positiva resultat är den som behandlar intravaginal administrering av PGF 2α (Gábor *et al.*, 1999). Studien är publicerad i en liten veterinärmedicinsk tidskrift år 1999. Efter detta har studien hunnit bli citerad i mer välkända tidskrifter ett flertal gånger men mig veterligen har ingen annan använt sig av just intravaginal administrering. Det är märkligt att denna studie har kunnat få så mycket uppmärksamhet utan att ytterligare studier som undersöker detta administrationsätt publicerats.

Antiprogesteron har visat sig vara ett effektivt sätt att behandla pyometra (Gobello *et al.*, 2003; Träsch *et al.*, 2003; Jurka *et al.*, 2010; Contri *et al.*, 2014; Molina D, 2015). Studien som är gjord av Contri *et al.* (2014) är den som uppvisar allra bäst resultat. Skillnaden jämfört med övriga studier är att dessa författare har gett en ytterligare injektion med aglepriston och har spridit injektionerna jämnare över en dryg veckas tid.

Antiprogesteron bör ges i första hand om man väljer att behandla en stängd pyometra medicinskt (Fieni, 2006). Smith (2006) anser dock att all farmakologisk behandling av pyometra med stängd cervix är kontraindicerat på grund av den stora risken för livshotande komplikationer.

Aglepriston är inte ett godkänt läkemedel för användning till djur i USA vilket kan vara en bidragande faktor till att många studier och översiktsartiklar tenderar att rekommendera behandling med PGF 2α före behandling med antiprogesteroner. Det är även ett nyare läkemedel vilket också kan bidra till att antalet studier som förespråkar det inte är lika stort.

Det finns inte lika mycket material i litteraturen på ämnet dopaminagonister som det finns på prostaglandiner och antiprogesteron. De studier som finns visar dock på att det skulle kunna vara

ett effektivt sätt att behandla pyometra. Dopaminagonister har enligt litteraturen bara använts i kombination med prostaglandin och har då visats vara både effektivt och ge få återfall. Används lägre doser av prostaglandiner får man samma effekt men färre tikar drabbas av biverkningar (Corrada *et al.*, 2006).

Behandling med GnRH-antagonister är ännu ett outforskat ämne. Författarna till den enda artikeln angående detta som i dagsläget är publicerad menar att studien var framgångsrik och ser gärna mer forskning på ämnet för att ta reda på om GnRH-antagonister kan ha en plats i den farmakologiska behandlingen av pyometra (Batista *et al.*, 2015).

Det finns studier som tyder på att förekomsten av CEH försvårar den medicinska behandlingen av pyometra samt ökar frekvensen av återfall. Ett förslag som har lagts fram är att tikar bör undersökas med ultraljud för att utesluta CEH innan en behandling med aglepriston inleds (Trasch *et al.*, 2003). Mer kunskap om detta samt om vilka andra faktorer som påverkar förekomsten av återfall skulle underlätta i valet mellan operation och medicinsk behandling samt även vid valet av läkemedel.

Veterinärer tar inte bakteriologiska prov från tikar med pyometra i den utsträckning som de borde (Hagman & Greko, 2005). Det är ett problem då det finns en risk att den antibiotika som används inte är effektiv mot den aktuella bakteriestammen. En annan risk med att inte ta reda på resistensprofilen är att antibiotikan som används kan ha ett onödigt brett spektrum och att man därmed selekterar för antibiotikaresistens. Slutsatsen som Hagman och Greko (2005) gör om att bakterieprov tas alldeles för sällan bekräftas av att ingen av de studier som har granskats i den här texten har gjort detta innan de har satt in antibiotikabehandling.

Sveriges Veterinärförbund (2009) rekommenderar fluorokinoloner som förstahandsval i väntan på svar från det bakteriologiska provet. Dock är detta inte tillåtet numera på grund av lagändringen som trädde i kraft 2015 (11§ SJVFS 2015:32). Är tikens pyometra så allvarlig att hennes tillstånd är akut livshotande, vilket möjliggör användning av fluorokinoloner, bör OHE övervägas för att rädda tiken. Det är även önskvärt att veterinärförbundet uppdaterar sin policy. Den vanligaste antibiotikan i de studier som har granskats i det här arbetet är amoxicillin i kombination med klavulansyra. Anledningen till att Sveriges Veterinärförbund rekommenderar fluorokinoloner istället för det kan vara att *E-coli* bara är intermediärt känslig för amoxicillin och man därför inte kan förvänta sig en särskilt bra effekt med behandling i rekommenderade doser vid pyometra (Swedres-Svarm 2014).

Det är svårt att dra någon säker slutsats från studierna då alla är uppbyggda på olika sätt, har använt olika doser av läkemedlen, olika typer av antibiotika, och studerar tikar av olika åldrar och med olika grader av symtom. Ett större forskningsprojekt där man använder sig av olika behandlingsgrupper för att prova olika läkemedel och där man matchar tikar av samma ålder och med liknande symtom för att få mer homogenitet mellan behandlingsgrupperna är önskvärt. I idealfallet skulle dessa tikar även följas under en längre period samtidigt som man för statistik

över hur många som återfår sjukdomen, hur många som åter kommer i l p och hur många som bet cks och f r valpar. En sådan studie  r såklart svår och kostsam att genomföra men jag tror att det skulle göra mycket för att få klarhet i vilken typ av medicinsk behandling som egentligen är den bästa.

Den viktigaste och vanligaste indikationen för att behandla pyometra medicinskt  r att behålla tikens reproduktiva förmåga. Förekomsten av pyometra  r dock högre bland vissa raser vilket tyder på att huruvida pyometra utvecklas eller inte till viss del  r ärftlig (Egenvall *et al.*, 2001). I de fall där man misstänker att de finns en genetisk predisponering f r sjukdomen bör man noga  rerv ga sitt beslut att behålla en drabbad tik i aveln. Skulle större hänsyn tas till detta  r det möjligt att antalet tikar som behandlas medicinskt vid pyometra inte skulle bli särskilt stort vilket i sin tur innebär att behovet av forskning inom ämnet minskar.

Sammanfattningsvis verkar både prostaglandiner, antiprogesteroner och dopaminagonister ha en godtagbar kortsiktig effekt vid behandling av pyometra. I de flesta studier har en stor andel av tikarna tillfrisknat oavsett vilket läkemedel som har använts. Dock finns det stora skillnader i hur många av tikarna som  terf r sjukdomen efter senare l p och jag anser att det  r främst med tanke på risken för återfall som man b r välja sin behandlingsstrategi.  r motiveringen till en farmakologisk behandling att tiken ska användas i avel b r även de olika läkemedlens påverkan på framtida reproduktionsförmåga beaktas. Enligt den här litteraturstudien finns inget läkemedel som garanterat botar sjukdomen och det finns heller inga garantier för att en till synes återhämtad tik inte får tillbaka symtomen redan efter nästa l p. Det läkemedel som  r minst lämpligt som enda behandling av pyometra  r dock prostaglandiner på grund av de många biverkningar och återfall som de ger upphov till.

Vilket antibiotikum som  r det mest optimala för behandlingen av pyometra g r inte att utl sa från de studier som den här litteraturgranskningen har tagit upp.

Med grund i de studier som har presenterats i denna text tycker jag att det i vissa situationer kan vara indikerat att prova en medicinsk behandling i stället för att utföra en OHE. Främst gäller detta f r tikar som ska användas i avel men också f r tikar som anses för gamla eller f r sjuka i andra sjukdomar för att genomgå en operation.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Batista, P. R., Blanco, P. G. & Gobello, C. (2015). Treatment of Canine Pyometra with the Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Acyline: A Case Series. *Topics in Companion Animal Medicine*, 30(1), pp 25–27 (Reproduction).
- Contri, A., Gloria, A., Carluccio, A., Pantaleo, S. & Robbe, D. (2014). Effectiveness of a modified administration protocol for the medical treatment of canine pyometra. *Veterinary Research Communications*, 39(1), pp 1–5.
- Corrada, Y., Arias, D., Rodríguez, R., Tortora, M. & Gobello, C. (2006). Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66(6–7), pp 1557–1559 (Basic and Applied Research on Domestic, Exotic and Endangered Carnivores Proceedings of the 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction).
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia- pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology*, 55(7), pp 1509–1519.
- De Rensis, F., Spattini, G., Ballabio, R. & Scaramuzzi, R. J. (2006). The effect of administering a dopamine agonist (Cabergoline) on follicular and luteal development during pro-estrus and estrus in the female greyhound. *Theriogenology*, 66(4), pp 887–895.
- Dhaliwal, G. K., Wray, C. & Noakes, D. E. (1998). Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra). *Veterinary Record*, 143(24), pp 659–661.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B. N., Hedhammar, A., Olson, P. & Lagerstedt, A.-S. (2001). Breed Risk of Pyometra in Insured Dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(6), pp 530–538.
- England, G. C. W., Freeman, S. L. & Russo, M. (2007). Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Veterinary Record*, 160(9), pp 293–296.
- Fieni, F. (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, 66(6–7), pp 1550–1556 (Basic and Applied Research on Domestic, Exotic and Endangered Carnivores Proceedings of the 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction).
- Fieni, F., Topie, E. & Gogny, A. (2014). Medical Treatment for Pyometra in Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, pp 28–32.
- Gábor, G., Siver, L. & Szenci, O. (1999). Intravaginal Prostaglandin F_{2α} for the Treatment of Metritis and Pyometra in the Bitch. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47(1), pp 103–108.
- Gilbert, R. O., Nöthling, J. O. & Oettle, E. E. (1989). A retrospective study of 40 cases of canine pyometra-metritis treated with prostaglandin F-2 alpha and broad-spectrum antibacterial drugs. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 39, pp 225–229.
- 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*, 60(5), pp 901–908.
- Hagman, R. (2012). Clinical and Molecular Characteristics of Pyometra in Female Dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 47 Suppl 6(s6), pp 323–5.
- Hagman, R. & Greko, C. (2005). Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from

- bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *Veterinary Record*, 157(7), pp 193–197.
- Jena, B., Rao, K.S., Reddy, K.C.S. & Raghavender, K.B.P. (2013). Comparative Efficacy of Various Therapeutic Protocols in the Treatment of Pyometra in Bitches. *Vetrinarni Medicina*, 58, pp 271-276.
- Jena, B., Rao, K.S., Das, D. & Reddy, K. C. S. (2014). Therapeutic Effect of Synthetic Prostaglandin in the Treatment of Pyometra in Bitches. *The Bioscan*, 9(3), pp 1019-1021.
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O., Pettersson, A. & Egenvall, A. (2012). Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, pp 347–350.
- Jurka, P., Max, A., Hawryńska, K. & Snochowski, M. (2010). Age-Related Pregnancy Results and Further Examination of Bitches after Aglepristone Treatment of Pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 45(3), pp 525–529.
- Meyers-Wallen, V. N., Goldschmidt, M. H. & Flickinger, G. L. (1987). Prostaglandin F(2 α) treatment of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(12), pp 1557–61.
- Molina D, V. (2015). Aglepristone efficiency with and without the canine pyometra cloprostenol. *Revista MVZ Córdoba*, 20(2), pp 4636–4645.
- Natrajan, P. K. & Tzingounis, V. A. (1986). Cervical dilation with prostaglandin F2 alpha for first trimester abortion. *Southern Medical Journal*, 79(7), pp 830–831.
- Nelson, R. W., Feldman, E. C. & Stabenfeldt, G. H. (1982). Treatment of canine pyometra and endometritis with prostaglandin F2 alpha. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181(9), pp 899–903.
- Niskanen, M. & Thrusfield, M. V. (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, 143(18), pp 493–498.
- Ros, L., Holst, B. S. & Hagman, R. (2014). A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology*, 82(9), pp 1281–1286.
- Smith, F. O. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, 66(3), pp 610–612 (Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology 2006 Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology).
- Statens jordbruksverks författningssamling SJVFS 2015:32. Föreskrifter om ändring i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning, Saknr D 9.
- Sugiura, K., Nishikawa, M., Ishiguro, K., Tajima, T., Inaba, M., Torii, R., Hatoya, S., Wijewardana, V., Kumagai, D., Tamada, H., Sawada, T., Ikehara, S. & Inaba, T. (2004). Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology*, 209(8), pp 619–627.
- Sveriges Veterinärförbund (2009). Sveriges Veterinärförbunds Antibiotikapolicy för Hund- och Kattsjukvård.
http://svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Initiativ%C3%A4renden/antibiotikapolicy_2009.pdf
 [2016-03-01]

Swedres-Svarm (2014). *Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden*. Solna/Uppsala (ISSN 1650-6332)

Trasch, K., Wehrend, A. & Bostedt, H. (2003). Follow-up Examinations of Bitches after Conservative Treatment of Pyometra with the Antigestagen Aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(7), pp 375–379.

Verstegen, J., Dhaliwal, G. & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70(3), pp 364–374 (Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology The Society for Theriogenology 2008 Annual Conference).