



PYOMETRA – DETTA VET VI EFTER 20 ÅRS FORSKNING

Varje år drabbas 10 000 tikar i Sverige av livmoderinfektion, pyometra. Ragnvi Hagman har forskat på sjukdomen till och från de senaste två decennierna. Här delar hon med sig av de senaste insikterna inom området.

TEXT ÅSA ECKERROT

Pyometra är en varbildande inflammation i livmodern som oftast dyker upp under efterlöpstiden, men kan förekomma under andra delar av löpcykeln. Den orsakas av hormonella och bakteriella faktorer. Livmodermiljön och immunförsvaret har också viktiga roller. Vissa tikar kan dessutom ha förändringar i livmoderväggen som ger en gynnsam miljö för bakterietillväxt.

– Studier har visat att en livmoder med cystiska förändringar i livmoderslemhinnan är sämre på att göra sig av med vätska och troligen också bakterier. Och det är inte lika lätt för tiken att bli dräktig när livmodern inte är frisk, säger Ragnvi Hagman, docent i kirurgi, universitetslektor och forskare vid Sveriges lantbruksuniversitet, SLU.

Bakterier kommer vanligtvis in i livmodern under löpet, när livmoderhalsen är öppen. En frisk livmoder gör sig av med dem innan livmoderhalsen sluter sig efter löpet. Men hos vissa tikar stannar bakterierna kvar och ger en infektion som kan leda till pyometra. Under efterlöpstiden är hormonet progesteron förhöjt, vilket gör livmodern lämplig för implantation och fostertillväxt. Tyvärr blir den då också gynnsam för bakterietillväxt.

E. coli vanligaste bakterien

Pyometraforskningen är mycket inriktad på orsaken, det vill säga bakterier och hormoner. Med helgenomsekvensering, 16S rRNA-sekvensering av bakterier samt analyser av metaboliska ämnen i livmodern har fler bakteriearter identifierats än tidigare, men *E. coli* (*Escherichia coli*) är fortfarande den vanligaste bakteriearten. Den ingår i hundens normala tarmflora men kan orsaka sjukdom i vissa lägen.

– De flesta *E. coli*-stammarna vid pyometra är känsliga för de vanligaste typerna av antibiotika som vi använder. Men i våra studier finns det alltid någon stam som är multiresistent eller som antibiotikan kan behöva anpassas efter, om det är indikerat i samband med behandling, berättar Ragnvi.

Därför är det viktigt att alltid göra en odling och en resistensbestämning av bakterierna innan antibiotika sätts in, även om resistensläget i Sverige generellt sett är bra.

Ibland bättre utan antibiotika

Nyare studier har också undersökt effekterna av att inte ge antibiotika efter en kirurgisk behandling av pyometra när livmoder och äggstockar har tagits bort.

– I en randomiserad studie från Finland fick alla tikar en antibiotikagiva i samband med operationen. Därefter fick hälften av tikarna antibiotika i ytterligare fem dagar, medan den andra gruppen inte fick det. Det visade sig bland annat att det var färre postoperativa sårinfektioner i gruppen som hade fått en mindre mängd antibiotika.

Ragnvi Hagman menar att resultaten styrker teorin att det oftast går utmärkt att avstå från antibiotika vid en pyometraoperation, om man följer de nuvarande svenska rekommendationerna. Hon ser gärna fler kliniska och randomiserade studier, men påpekar att kirurgin är en botande behandling i sig eftersom den varfyllda livmodern avlägsnas. Är däremot tikens allmäntillstånd nedsatt, eller om man misstänker en komplikation – till exempel bukhinneinflammation eller en felreglering av immunförsvaret (sepsis eller det som tidigare kallades blodförgiftning), så ges oftast antibiotika för att förhindra att infektionen sprider sig och ger allvarliga komplikationer.

I vissa fall är sjukdomsförloppet mycket snabbt och tiken riskerar att drabbas av septisk chock som är ett livshotande tillstånd. Då är det viktigt att snabbt behandla med antibiotika

Denna varfyllda livmoder tillhörde en medelstor golden retriever-tik. Man ser tydligt den Y-formade livmodern med de förstörade livmoderhornen, som var ca 3 cm i diameter. På bilden har livmoderhornens ligament/infästningar i buken delats av så att livmoderhornen kan hållas upp ur buken av kirurgen.

FOTO RAGNVI HAGMAN



och annan understödande behandling för att häva infektionen. Ibland utvecklas sjukdomen successivt, under flera efterlöpsperioder. Då kan symtombilden vara mildare och tikens hälsotillstånd inte lika påverkat.

God följsamhet till svenska riktlinjer

I en svensk studie undersöktes följsamheten till riktlinjerna för antibiotikaanvändning hos 776 tikar som opererades för pyometra på Universitetsdjursjukhuset SLU. Resultaten visade att följsamheten till riktlinjerna var god och att 45 procent av tikarna klarade sig bra utan antibiotika – före, under eller efter operationen. Det blev inga allvarliga komplikationer eller dödsfall i gruppen som inte fick antibiotika. De här resultaten fick också stöd av en mindre studie med data från ett annat svenskt djursjukhus.

– Att det inte alltid behövs antibiotika vid kirurgisk behandling av pyometra är viktig kunskap. Jag tror att vi med tiden kommer att bli ännu bättre på att styra behandlingen av pyometra. Det är bra att vi är restriktiva med antibiotika på ett säkert sätt, eftersom vi måste ha tillgång till effektiva läkemedel när de verkligen behövs. Och när antibiotika väl används är det viktigt att det är rätt dos, rätt preparat

och optimal behandlingstid för att minska risken för resistensutveckling, säger Ragnvi.

Fortsatta studier kommer att bidra till bättre riktlinjer och minska onödig användning av antibiotika. Inte bara i Sverige utan förhoppningsvis även i länder där användningen är betydligt mindre restriktiv än här.

Det är viktigt att identifiera vilka tikar med pyometra som är mest påverkade av sjukdomen för att kunna övervaka dem noggrant och vid behov snabbt sätta in behandling. Nivåerna av så kallade inflammatoriska mediatorer (ämnen som frisätts vid inflammatoriska reaktioner) är högre hos tikar som utvecklar sepsis, berättar Ragnvi.

– I dag finns det inget snabbtest för många av dessa analyser, förutom C-reaktivt protein (CRP) som brukar kallas för snabbsänka och är ett mått på hur kraftig en inflammatorisk process är.

Allt som hjälper veterinärerna att ställa diagnos, fatta snabba beslut om handläggning och sätta in rätt behandling är intressanta forskningsspår att gå vidare med.

Jakten på biomarkörer

Är tiken väldigt påverkad av bakteriegifter från livmodern kan den behöva opereras akut

så snart tiken klarar operation och sövning. I sådana lägen vore det bra att ha ett snabbtest för att bedöma när det är mest optimalt att operera, eller för att påvisa att tiken håller på att utveckla sepsis.

Ragnvi har länge intresserat sig för biomarkörer – kliniska laboratorievariabler som mäts i blodet och som kan visa vilken tik som behöver opereras först och om det är möjligt att enbart göra en medicinsk behandling av en viss individ. Det finns tester för olika ämnen, men inget ensamt snabbtest som visar hur påverkad tiken är så resultaten från den kliniska undersökningen, blodproverna och bilddiagnostiken måste vägas samman. I framtiden är det möjligt att det har utvecklats en testpanel som visar graden av inflammation och av utvalda biomarkörer som påverkar diagnos, prognos och behandling.

Samtidigt blir forskarna allt kunnigare om pyometra. Ragnvis forskargrupp har bland annat upptäckt att låga halter av vita blodkroppar dels var vanligare hos tikar med en samtidig bukhinneinflammation, dels en indikator för tikar som var allmänt mer nedsatta och behövde vistas en längre tid på djursjukhuset efter sin operation.

– Det rör sig om ett vanligt blodprov som ►

En normal hundlivmoder är ungefär som en blyertspenna i diameter. Den här tiken av rasen norsk älghund, grå hade förutom pyometra också förtjockad livmoderslemhinna med cystbildning av körtlar som ofta förekommer tillsammans med pyometra. Diametern var cirka 2,5 cm.

FOTO: RAGNVI HAGMAN

kan uppmärksamma veterinären på att sjukdomen är mer allvarlig och att behandlingen snabbt kan behöva justeras.

Låg dödlighet trots allvarlig sjukdom

Ungefär 1–2 procent av svenska tikar som opereras för pyometra överlever inte. Om även tikar med en pyometradiagnos som avlivas på grund av andra samtidiga sjukdomar inkluderas är motsvarande andel 10 procent.

– För att vara en så pass allvarlig sjukdom är det väldigt bra siffror, alltså låg dödlighet, särskilt i en internationell jämförelse, menar Ragnvi.

Ett par förklaringar till de fina siffrorna är att tikar inte kastreras rutinmässigt i Sverige och att många tikägare är snabba på att notera en eventuell sjukdom. De flesta veterinärer träffar dessutom på sjukdomen under sin utbildning och känner igen sjukdomstecken eftersom det i genomsnitt opereras en tik med pyometra varannan dag på Universitetsdjursjukhuset SLU.

Ett alternativ till operation kan vara att enbart behandla medicinskt. Det görs oftast med en så kallad progesteronreceptorblockerare som blockerar effekten av hormonet progesteron och hindrar det från att binda

till sina receptorer, men det finns flera olika protokoll – det vill säga alternativ för hur behandlingen ska utföras. Om läkemedlet ges tillsammans med antibiotika som dödar bakterierna och livmodern töms på var så blir tiken av med infektionen. I vissa fall kan det också vara möjligt att avstå från antibiotikan och enbart ge en progesteronreceptorblockerare, vilket har testats i en ny brasiliansk studie.

– Resultaten i studien var lovande, men hos vilka utvalda tikar det är säkert att utelägna antibiotika vid medicinsk behandling behöver studeras vidare, berättar Ragnvi.

Genetisk koppling hittad

Svenska pyometrastudier bygger på både försäkringsuppgifter och populationsdata, men ur ett internationellt perspektiv tar många studier inte hänsyn till hur vanlig en ras är i hundpopulationen, vilket gör resultaten om rasrisk svårtolkade, menar Ragnvi.

I syfte att undersöka arftliga faktorer samlade svenska forskare in prover från tre

raser: golden retriever, labrador retriever och tysk schäferhund. Raserna valdes ut eftersom forskarna ville ha en riskspridning och det har visats att golden retriever har en något högre risk för pyometra än genomsnittet. Labrador retriever har i jämförelse en medelhög risk

medan tysk schäferhund är en lågriskras.

I studien jämfördes tikar som hade fått diagnosen pyometra med tikar över 7 år som inte hade fått sjukdomen. Resultatet visar på stora rasskillnader. Hos golden retriever drab-

bas cirka 35 procent av tikarna innan 10 års ålder. Hos golden, men inte hos de andra raserna, hittades också en speciell genvariant som var vanligare hos tikar med pyometra. Det finns kopplingar till en liknande gen även hos de andra raserna, men resultaten är inte färdiga ännu.

En variant av genen *ABCC4* kunde identifieras som riskvariant och sågs oftare hos golden retriever-tikar som utvecklat livmoderinflammation (40 procent) än hos friska tikar (10 procent). Genvarianten

”Hos golden retriever hittades en speciell genvariant som är vanligare hos tikar med pyometra”

"Rekommendationen är fortfarande att para tiken på det första löpet efter en genomförd medicinsk behandling för att undvika återfall, men ibland är det bara en kirurgisk behandling som kan rädda tikens liv eftersom det är den säkraste och mest effektiva behandlingsmetoden", säger Ragnvi.

FOTO SANDRA KAGEVIK



finns i en så kallad transportör – ett protein som transporterar olika ämnen över ett cellmembran. Det här specifika proteinet transporterar bland annat prostaglandiner som är inblandade när förlossningen startar och när gulkroppen bryts ner och frisätts vid en infektion i livmodern.

– Tikar med pyometra har förhöjda nivåer av vissa prostaglandiner som frisätts från olika celler i immunsystemet och bland annat är inblandade vid infektioner, inflammationer och i flera andra processer, förklarar Ragnvi.

Studien som hon och hennes kollegor gjorde visar på stora rasskillnader: från att över 60 procent av vissa högriskraser drabbas av pyometra innan 10 års ålder, till att omkring 3 procent av de raser som har lägst risk gör det.

– Först tänkte vi att skillnaderna kanske hade med biologisk ålder att göra: att vissa raser generellt blir äldre, medan andra inte lever lika länge. Men när resultaten korrelerades till rasernas biologiska ålder var det fortfarande stora skillnader, vilket stärkte vår hypotes att ärftliga faktorer påverkar sjukdomsutvecklingen.

Det är inte klarlagt om det är hormoner, anatomiska strukturer, immunförsvaret eller

något annat som nedärvs och som med tiden leder till pyometra så forskningen går vidare.

Går det att rädda en inflammerad livmoder?

Där går skalan från vitt till helsvart! I vissa lägen och med vissa tikar går det bra. Det beror bland annat på hur sjuka tikarna är, om de har andra samtidiga sjukdomar, om livmodern och äggstockarna är friska i grunden, eller om det finns äggstockscystor eller cystbildningar i livmoderväggen. Det senare ökar risken för återfall och att behandlingen inte lyckas.

Åldern inverkar också. Enligt en studie är prognosen bättre för tikar under 5 år. Men det är viktigt att rådgöra med en veterinär som är kunnig inom reproduktion för att diskutera för- och nackdelar med de medicinska behandlingar som finns och som kan ge olika resultat i fråga om återfallsrisk och biverkningar.

– Rekommendationen är fortfarande att para tiken på det första löpet efter en genomförd medicinsk behandling för att undvika återfall, men ibland är det bara en kirurgisk behandling som kan rädda tikens liv eftersom det är den säkraste och mest effektiva behandlingsmetoden, säger Ragnvi. ●



RAGNVI HAGMAN

→ Veterinär Ragnvi Hagman är docent i kirurgi och arbetar som forskare och universitetslektor vid institutionen för kliniska vetenskaper på Sveriges lantbruksuniversitet, SLU. Hon disputerade 2005 på en avhandling om pyometra. Just nu varvar hon sitt arbete på SLU med forskar-AT som läkare.

– Jag blir uppdaterad på de senaste medicinska rönen hos människor (det är som att lägga till ett djurslag) och tar med mig mycket till forskningen inom veterinärmedicin och vice versa.