



# FORSKNING

## *Ny svensk forskning ger oss bättre kunskap om hur kortison fungerar i hundens kropp*

Under flera år har en internationell grupp forskare försökt ta reda på mer i detalj om hur det vanliga läkemedlet kortison fungerar i hundens kropp. Innan studien visste man inte så mycket om exempelvis hur snabbt det tas upp, sprids ut och verkar i olika delar av, samt hur det förs ut ur kroppen. Forskningen stöds av Agria och SKKs forskningsfond.

Man visste att kortisonbehandling påverkar vissa typer av blodanalyser som man undersöker när hunden är sjuk, men kunskapen om hur mycket blodproverna påverkades med de doser som används idag var begränsad. Den nya forskningen visar detaljer om hur mycket av medicinen som finns kvar i kroppen vid olika tidpunkter och hur lång tid det tar innan kortisonet gått ur kroppen. Man har även visat hur antalet vita blodkroppar, som har med immunförsvaret att göra, ändrades efter att man gett läkemedlet. Dessutom har forskarna undersökt om och hur kortison påverkar vissa biokemiska blodanalyser under och efter behandlingsperioden. Den nya kunskapen om hur detta läkemedel påverkar kroppen är en pusselbit som i framtiden kan leda till att vi får en mer exakt och individanpassad medicinering av våra hundar.

Att hundar får kortison är vanligt exempelvis vid allergi eller om hunden har någon typ av inflammatorisk sjukdom i huden eller i en led. Det flesta hundar som får kortisonbehandling ges läkemedlet *prednisolon* i tabletter. Trots att prednisolon är ett av de vanligaste läkemedlen till hundar, finns det en hel del detaljer man tidigare inte kände till om medicinen.

De tidigare studierna som gjorts på hund om hur prednisolon tas upp och bryts ner i hundens kropp har gjorts på få hundar, vilket gör att resultaten är osäkra. Genom att använda få individer har man tidigare inte heller kunnat se hur medicinen bryts ner hos olika individer, något som är viktigt för att bättre kunna individanpassa behandlingen. Det fanns tidigare inte heller några beräkningar på hur mycket prednisolon som

*En boxer som njutningsfullt rullar sig i gräset!*  
Foto Katarina Sundberg.

*Hunden på bilden har inte med artikelns innehåll att göra.*



En av hundarna som deltagit i studien.



Inger Lilliehöök,  
veterinär och professor  
i veterinärmedicinsk  
klinisk kemi vid Sveriges  
Lantbruksuniversitet (SLU)  
i Uppsala. Foto Jenny  
Svennås-Gillner, SLU.



Veterinär och forskare Carl Ekstrand. Foto privat.

behövs i blodet för att få effekt, även om det finns många studier på olika doser och ifall hunden blir bra eller inte.

De flesta tidigare studier på olika kortison-mediciner är gjorda på 1970- och 1980-talet då man hade sämre möjligheter att noggrant analysera blodprov. På den tiden hade man inte heller datorer med möjlighet att snabbt behandla stora datamängder och köra statistiska program som man har idag. Numera kan avancerade apparater till

exempel mäta lägre koncentrationer av ett läkemedel och därmed även följa medicinen under längre tid i kroppen. Att kunna mäta även låga koncentrationer har betydelse för exempelvis hur läkemedel ansamlas i kroppen, och kunskap om detta kan påverka doseringen av ett läkemedel.

### Hur man gått tillväga

Flera forskare från Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala har tillsammans med en forskare från universitetet i Utrecht i Holland under åren 2017–2018 undersökt hur behandling med prednisolon påverkade tio normala beaglar. Hundarna var mellan 2–11 år gamla, och vägde 13–16 kilo. Fyra av dem var tikar och sex var hanhundar.

Forskarna har i dessa studier velat undersöka hur prednisolon tas upp och omsätts i kroppen, och hur snabbt kroppen gör sig av med medicinen.

Man har även velat mäta hur mycket av läkemedlet som behövs för att vara effektivt, vilket gör att man inte ger för lite eller för mycket. Ett sätt att undersöka detta är att man tar reda på hur antalet vita blodkroppar förändras när man ger en medicin i en viss mängd.

När en hund är sjuk tar man ofta många olika blod- och urinprover som en del i att ställa rätt diagnos. När man ger kortison kan läkemedlet påverka svaret på vissa blodanalyser, därför har forskarna även kontrollerat om medicinering med prednisolon påverkar olika slags blodprover.

Först gjordes en studie där hundarna fick en behandling med prednisolon i spruta direkt i blodet. Fem av hundarna behandlades med prednisolon i dosen 1 mg/kg kroppsvikt, medan de andra fem hundarna fick motsvarande volym koksaltlösning utan effekt, så kallad placebo. Under tre dagar tog man sen blodprov sammanlagt sju gånger per hund för att kunna följa hur medicinen verkade i kroppen. Efter 3–4 veckor upprepades studien så att de hundar som fått koksalt förra gången nu fick prednisolon, och de som tidigare fått läkemedlet fick nu koksalt.

Några månader senare gjorde man en studie där hälften av hundarna behandlades med prednisolon i tabletter med samma dosering, 1 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen. Tabletterna gavs i maten under tio dagar. I den här studien togs 17 blodprov per hund fördelat över 20 dagar. Efter några veckor upprepades studien så att de hundar som inte fick behandling förra gången nu fick prednisolon. I blodproverna analyserades koncentrationen av prednisolon, det kroppsegna hormonet kortisol, tretton biokemiska analyser, samt antalet blodceller.

### Prednisolon var ute ur kroppen ett dygn efter att det givits

Forskarna kunde i sina studier visa att nivån av prednisolon i blodplasma är så låg att den ej längre kan mätas inom ett dygn efter att man givit dosen 1 mg/kg kroppsvikt. Man kunde också se att när hundarna fick medicinen som tabletter, så kunde kroppen ta upp medicinen snabbt och till 100 %.

### Stora skillnader

När prednisolon gavs direkt i blodet noterades att de tio olika hundarna bröt ner medicinen olika snabbt. När man tog blodprov tjuugo minuter efter att hundarna fått medicinen så låg halterna av prednisolon på mellan 271–389 nanogram per milliliter blod, en ganska liten skillnad mellan olika individer. Men när det gått tolv timmar efter att hundarna fått medicinen, då var skillnaden i hur mycket prednisolon det fanns i hundarnas blod mycket större mellan olika hundar – mellan 0,67–4,10 nanogram per milliliter blod. Olika hundar bryter alltså ner medicinen olika snabbt, och skillnaden mellan hundar var över fyra gånger större efter tolv timmar i jämförelse

*Genom att använda få individer har man tidigare inte heller kunnat se hur medicinen bryts ner hos olika individer, något som är viktigt för att bättre kunna behandlingen.*



Veterinär och forskarstuderande Helena Pettersson.  
Foto Börje Pettersson.

med efter 20 minuter. Tyvärr var antalet hundar i studien för få för att kunna fastställa om exempelvis kön eller ålder spelade in i hur snabbt läkemedlet bröts ner. Samtidigt kunde det inte heller uteslutas att de faktorerna kan tänkas spela roll.

#### *När tror ni att man skulle kunna börja med individuella doseringar och behandlingar? Eller gör man redan det?*

Redan idag individanpassar man så mycket det går genom att pröva sig fram till den lägsta effektiva dosen. Veterinären trappar i samråd med djurägaren ofta ner dosen successivt. För att bli mer precisa kommer vi nog behöva ytterligare data exempelvis från olika raser.

#### **Tidsbegränsade förändringar av antalet vita blodkroppar**

Hos sjuka hundar tas ofta blodprov för att analysera antalet blodceller för att undersöka om det finns indikationer på att hunden har till exempel blodbrist eller inflammation. Forskarna undersökte om man kunde se några förändringar i antalet blodplättar, röda eller vita blodkroppar när hunden fått prednisolon i dosen 1 mg/kg kroppsvikt i form av tabletter eller spruta. Ingen av behandlingarna påverkade antalet blodplättar eller röda blodkroppar, medan de vita blodkropparna påverkades i olika grad.

När medicinen gavs som en engångsdos med spruta var antalet vita blodkroppar förändrade under perioden två till tolv timmar efter medicinen givits, och efter ett dygn hade nivåerna blivit normala igen. Tydligast förändring i antalet vita blodkroppar sågs efter sex timmar. Man kunde se en markant ökning av vissa av de vita blodkropparna (de som kallas neutrofiler och monocyter), medan andra typer av vita blodkroppar (lymfocyter och eosinofiler) hade lägre nivåer efter behandlingen. Hos hundarna som fick prednisolontabletter på morgonen i tio dagar sågs snarlika förändringar under dagen efter tablettgiva. Vid blodprovtagning 24 timmar efter behandling sågs däremot sågs inga eller små förändringar i antalet vita blodkroppar (neutrofiler, monocyter och lymfocyter). Endast eosinofiler visade kvarstående lågt antal vid upprepad behandling med prednisolontabletter.

*De tidigare studierna som gjorts på hund om hur prednisolon tas upp och bryts ner i hundens kropp har gjorts på få hundar, vilket gör att resultaten är osäkra.*

Dessa resultat visar att tiden från behandling till provtagning har stor betydelse huruvida man kommer att se förändringar i antalet vita blodkropparna eller inte. I praktiska termer innebär det att om man ger medicinen, sedan tar ett blodprov några timmar efter behandling, då kan antalet vita blodkroppar vara så pass påverkade av kortisonbehandlingen att de bedöms som onormala. Om man istället tar blodprov ett dygn efter behandling, då har prednisolon med denna dosering liten effekt på de flesta typer av vita blodkroppar. Detta är viktigt att känna till så förändringar i blodprov som beror på att hunden behandlas med prednisolon inte misstolkas som tecken på annan sjukdom.

#### **Effekter på diagnostiska biokemiska blodanalyser**

När en hund är sjuk tas blodprover för att undersöka olika biokemiska ämnen som kan påvisa sjukdomar i till exempel lever, njurar och bukspottkörtel. Forskarna undersökte därför hur prednisolon påverkade 13 olika biokemiska blodanalyser. Behandlingen orsakade förändringar i blodkoncentrationen hos flera ämnen, men endast för järn och leverenzymet alkalisk fosfatas bedömdes blodproverna förändras så mycket så det riskerar att påverka veterinärens tolkning av ett provsvar från en sjuk hund. Resultaten från studien ger veterinärer hjälp att framöver tolka hur denna typ av kortisonbehandling påverkar olika biokemiska ämnen i blodet. Om man till exempel tar blodprov från en hund som står på behandling med prednisolon 1 mg/kg och hunden har högt glukos, då beror det troligen inte på kortisonbehandlingen utan man behöver finna annan orsak till det förhöjda glukosvärdet.

#### **Säker metod för analys vid dopingkontroller**

Prednisolon tillhör en grupp av läkemedel som inte är tillåtet att använda när man deltar på prov och tävlingar. I den här studien ingick att utveckla en ny metod för att analysera prednisolon i blodet, man har gjort en så kallad validering, vilket betyder att man har kontrollerat att metoden verkligen är säker och tillförlitlig. Denna metod kan nu användas vid dopingkontroller inom hundsporten.

#### *Vad kan de här forskningsresultaten ha för praktisk nytta för en veterinär eller en vanlig hundägare? Vad tror ni att er forskning kan leda till framöver?*

Prednisolonbehandling till hund är mycket vanligt, så det är viktigt för att känna till hur kortisonbehandlingen kan påverka olika typer av blodanalyser.

Studien har visat att om man ger prednisolon i den beskrivna dosen och behandlingstiden, så gav detta få förändringar på de undersökta biokemiska blodanalyserna som riskerar att misstolkas som tecken på sjukdom.

Man har sett att tidpunkten för blodprovstagningen i förhållande till när man gav medicinen är avgörande för vilka förändringar hos de vita blodkropparna som man kommer att se i blodproven eftersom effekten av prednisolon på de vita blodkropparna klingar av efter ungefär ett dygn.

De här studierna visade också att det var stor skillnad mellan olika individer i hur mycket prednisolon som behövdes för att påverka blodcellerna. Samtidigt vet vi från tidigare forskning och av erfarenhet att många hundar med exempelvis hudallergier klarar sig bra på en lägre dos och med glesare intervall mellan doserna. Vi har också erfarenhet av att olika doser prednisolon behövs för ett gott behandlingsresultat vid olika diagnoser. Sannolikt behöver vissa individer en högre dos för att de ska bli friskare, medan andra hundar kanske kan klara sig på en lägre dos. Om vi i framtiden skulle kunna göra studier på ett större antal sjuka hundar som behandlas med prednisolon skulle vi kunna få ännu mer kunskap om

## SAMMANFATTNING

### *Nu finns mer kunskap om en av de vanligaste mediciner veterinären ger till våra hundar*

Projektet består av en internationell forskargrupp med nio personer under ledning av Inger Lilliehöök, veterinär och professor i veterinärmedicinsk klinisk kemi vid Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala. Sedan år 2017 har man genomfört en studie där hundar fick en engångsdos med prednisolon via spruta och en studie där hundar fick prednisolontabletter med en vanligt förekommande dosering.

Veterinären och forskaren Carl Ekstrand ledde studien om hur prednisolon tas upp till, sprids i och elimineras från hunden samt vilka koncentrationer som behövs för att åstadkomma en behandlingseffekt.

Veterinär och forskarstuderande Helena Pettersson var huvudansvarig för att undersöka hur flera biokemiska blodanalyser påverkades av prednisolonbehandlingen.

Två veterinärstudenter, Sara Adolfsson och Linda Daly har publicerat var sitt examensarbete med resultat från studien.

Forskarna har analyserat många blodprover från 10 beaglar för att följa upptag och utsöndring av prednisolon med dosen 1 mg/kg kroppsvikt, samt effekt på olika diagnostiska blodanalyser. Man kom fram till att prednisolon inte går att påvisa i blodplasma ett dygn efter att det givits med en aktuella doseringen. Man såg också att det var mycket stora skillnader mellan hur snabbt olika individer bryter ner läkemedlet.

Efter behandling sågs tillfälliga förändringar i antalet vita blodkroppar, vissa ökade och andra minskade, vilket visar att tiden från behandling tills blodprovstagning har betydelse. I praktiska termer innebär det att om man ger medicinen, sen tar ett blodprov några timmar efter behandling, då kan antalet vita blodkroppar vara påverkade av kortisonbehandlingen. Om man istället tar blodprov ett dygn efter behandling, då har prednisolon med denna dosering liten effekt på de flesta typer av vita blodkroppar. Detta är viktigt att känna till så förändringar i blodprov som beror på att hunden behandlas med prednisolon inte misstolkas som tecken på sjukdom.

Inom projektet har Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) utvecklat en tillförlitlig metod för att analysera prednisolon i hundblodplasma. Denna metod kan användas vid dopingkontroller inom hundsporten.

*Forskningen stöds av Agria och SKK Forskningsfond.*

## Hittills publicerad vetenskaplig litteratur från forskargruppen

Adolfsson, S. 2019. Prednisolon intravenöst i kliniskt relevant dos till hund – farmakokinetik och leukocytrespons. Examensarbete veterinärprogrammet, Epsilon, SLU, <https://stud.epsilon.slu.se/14896/>

Daly, L. 2020. Hematologiska förändringar vid peroral prednisolonbehandling. Linda Daly. Examensarbete veterinärprogrammet, Epsilon, SLU, [https://stud.epsilon.slu.se/15854/1/daly\\_1\\_200210.pdf](https://stud.epsilon.slu.se/15854/1/daly_1_200210.pdf)

Ekstrand m fl. 2021. Prednisolone in dogs - plasma exposure and white blood cell response. *Frontiers in Veterinary Medicine*, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.666219/full>

Lilliehöök, I. 2020. Effekt av prednisolonbehandling hos hund både ur farmakologisk och klinisk kemisk synvinkel. Vetenskaplig rapport N2016-0004, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, Uppsala.

Pettersson m fl. 2021. Effect of 1 mg/kg oral prednisolone on biochemical analytes in ten dogs: a cross-over study. *Comparative Clinical Pathology*, <https://doi.org/10.1007/s00580-021-03246-9>

hur medicinen verkar hos olika individer och ifall det är skillnad för olika kön, ålder och olika raser.

Resultaten från den här studien ger en grund för att i framtiden kunna ge varje hund en mer individuellt anpassad behandling med prednisolon och kanske även andra läkemedel. På det sättet minskar man risken för att hunden får olika biverkningar av att äta läkemedel.



*Hamiltonstövare. Foto Måns Engelbrektsson. Hundarna på bilden har inte med artikels innehåll att göra.*