



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin  
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2020

Differensiering i smådyrmedisin

## **Langtidsoppfølging av hunder med ervert Fanconi syndrom i Norge**

Long-term follow-up of dogs with acquired Fanconi  
syndrome in Norway

Celine Grongstad, Hanne Hedman og Eli Beate Sæther  
Kull 14

Veiledere: Anita Haug Haaland og Heidi Sjetne Lund

## Innhold

Sammendrag .....	4
Definisjoner og forkortelser .....	6
Innledning.....	7
Fanconi syndrom .....	7
Patogenese ved ervervet Fanconi syndrom .....	8
Kliniske tegn .....	9
Sykdomsforløpet .....	10
Diagnostikk .....	11
Behandling .....	14
Komplikasjoner til Fanconi syndrom .....	16
Prognose .....	18
Bakgrunn for studien .....	19
Formål .....	20
Materiale og metoder .....	21
Resultater.....	24
Oversikt over hunder registrert med ervervet Fanconi syndrom.....	24
Signalement .....	25
Friskstatus.....	28
Sykdomsvarighet.....	29
Kliniske tegn ved langtidsoppfølging .....	31
Utvikling av AKI eller CKD .....	33
Behandling .....	35
Diskusjon.....	36
Forekomst av ervervet Fanconi syndrom ved langtidsoppfølging .....	36

Signalement.....	38
Sykdomsvarighet.....	41
Kliniske tegn ved langtidsoppfølging .....	42
Utvikling av AKI eller CKD .....	44
Ervervet Fanconi syndrom forbundet med "jerky treats".....	45
Begrensninger.....	47
Generaliserbarhet .....	50
Konklusjon .....	51
Takk til bidragsyttere.....	52
Summary .....	53
Referanser.....	55
Vedlegg .....	63
Vedlegg 1: Spørreskjema .....	63
Vedlegg 2: Skript – telefonsamtale med eiere .....	65
Vedlegg 3: E-post til eiere i forbindelse med spørreundersøkelsen.....	66
Vedlegg 4: SMS til eiere i forbindelse med spørreundersøkelsen .....	67
Vedlegg 5: Skript – telefonsamtale med eksterne klinikker .....	68

## Sammendrag

*Tittel:* Langtidsoppfølging av hunder med ervervet Fanconi syndrom i Norge

*Forfattere:* Celine Grongstad, Hanne Hedman og Eli Beate Sæther

*Veiledere:* Anita Haug Haaland og Heidi Sjetne Lund, Institutt for sports- og  
familiedyrmedisin

Fanconi syndrom (FS) er en generalisert defekt i proksimale tubuli som fører til tap av flere stoffer via urinen i unormalt store mengder, slik som glukose, aminosyrer, laktat, bikarbonat, kalium og fosfor. Dette gir typisk normoglykemisk glukosuri, og i tillegg kan hundene utvikle metabolsk acidose. Ervervet Fanconi syndrom (EFS) er sett hos en rekke forskjellige raser, og som følge av ulik etiologi, slik som toksiner, medikamenter og infeksjoner. Det er også sett en assosiasjon ved inntak av "jerky treats".

Det har tidligere blitt opprettet et nasjonalt register for hunder diagnostisert med EFS (NREFS). I 2019 ble det skrevet en fordypningsoppgave ved NMBU Veterinærhøgskolen som viser at om lag 90 % av hundene i registeret hadde et kjent inntak av "jerky treats" i forkant av diagnostiseringen.

Formålet med denne studien var å gjennomføre en langtidsoppfølging av hunder diagnostisert med EFS. Av totalt 50 hunder i NREFS ble 45 hunder inkludert i studien. Studieutvalget utgjorde 57,8 % (26/45) friskmeldte og 42,2 % (19/45) ikke friskmeldte hunder. Av de som var friskmeldt, gikk 80,8 % (21/26) i remisjon i løpet av 6 måneder. Blant hundene i studien lever 15,6 % (7/45) fremdeles med kliniske tegn. De resterende 26,7 % (12/45) var avlivet,

hvorav 17,8 % (8/45) var avlivet som følge av EFS, og 8,9 % (4/45) var avlivet grunnet annen årsak. Totalt 13,3 % (6/45) av hundene utviklet komplikasjoner i form av CKD eller AKI.

## Definisjoner og forkortelser

<b>AKI:</b>	Acute kidney injury/akutt nyreskade
<b>Anuri:</b>	Manglende urinutskillelse
<b>CKD:</b>	Chronic kidney failure/kronisk nyresvikt
<b>COLA:</b>	Cystin, Ornitin, Lysin, Arginin
<b>Diurese:</b>	Urinproduksjon i løpet av et gitt tidsrom
<b>EFS:</b>	Ervervet Fanconi syndrom
<b>FS:</b>	Fanconi syndrom
<b>Hypostenuri:</b>	Urin med spesifikk vekt lavere enn nedre grense for isostenuri (< 1.008)
<b>IRIS:</b>	International renal interest society
<b>Isostenuri:</b>	Sekretjon av urin med spesifikk vekt lik proteinfri blodplasma (1.008-1.012)
<b>Jerky treats:</b>	Tørkede tyggegodbiter av animalsk kjøtt
<b>MFS:</b>	Medfødt Fanconi syndrom
<b>NMBU:</b>	Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
<b>NREFS:</b>	Nasjonalt register over norske hunder registrert med ervervet Fanconi syndrom
<b>Oliguri:</b>	Nedsatt urinproduksjon innen et gitt tidsrom (<1-2 ml/kg per time)
<b>Polydipsi:</b>	Økt vanninntak (>100 ml/kg per døgn)
<b>Polyuri:</b>	Økt urinproduksjon (>50 ml/kg per døgn)
<b>Proteinuri:</b>	Tilstedeværelse av proteiner i urinen
<b>PU/PD:</b>	Polyuri og polydipsi
<b>RTA:</b>	Renal tubulær acidose
<b>SDMA:</b>	Symmetrisk dimethylarginin
<b>UVI:</b>	Urinveisinfeksjon

## **Innledning**

### **Fanconi syndrom**

Fanconi syndrom (FS) er en generalisert defekt i proksimale tubuli som fører til svikt i reabsorpsjon av en rekke substanser (1-5). Resultatet blir et betydelig tap av viktige stoffer som glukose, aminosyrer, bikarbonat, natrium, kalium og fosfat via urinen. Konsekvensen av dette er en normoglykemisk glukosuri. Samtidig kan defektene føre til hypokalemi og metabolsk acidose (6, 7). Et slikt generalisert tap av funksjon i de proksimale tubulicellene kan være av medfødt eller ervervet opphav. Tubulopatii som FS kan føre til renal tubulær acidose og hundene kan i verste fall utvikle kronisk nyresvikt (8, 9).

### **Etiologi**

Det er flere kjente årsaker til FS hos hund. Basenjisk har hatt en høy forekomst av medfødt Fanconi syndrom (MFS) (3, 6, 7, 9), men ervervet Fanconi syndrom (EFS) er også sett i sammenheng med mange andre lidelser eller med idiopatisk etiologi. Det er sett ved bruk av visse medikamenter som klorambucil (10), gentamicin (6, 11) og amoxicillin (12). Infeksjoner som kan gi slik nyreskade er pyelonefritt (13, 14) og leptospirose (1, 15, 16). Andre tilstander sett i sammenheng med EFS er hypoparathyroidisme (6, 17) og kobberassosiert hepatitt (4, 18, 19). I tillegg er det de siste årene foreslått en sammenheng mellom EFS hos hunder og inntak av godbiter av typen "jerky treats" fra Kina, laget av and, kylling og søtpotet (1, 4, 14, 20-26).

### **Ervervet Fanconi syndrom assosiert med "jerky treats"**

Siden 2007 har det blitt undersøkt sammenheng med, og etiologi knyttet til, "jerky treats" og EFS hos hunder. Det er funnet assosiasjoner, uten at det er identifisert noen spesifikke ingredienser, kontaminanter, agens eller toksiner (4, 14). Noen studier peker mot at det er et

toksin i godbitene som påvirker transportmekanismene i proksimale tubuli, men foreløpig er det ingen tydelige svar på hva den egentlige årsaken er (22). En godbitassosiert EFS er diagnostisert hos mange ulike hunderaser av varierende størrelse og i et stort aldersspenn. Resultater fra flere studier indikerer at de små rasene oftest rammes, gjerne da disse har et større inntak av godbiter per kg kroppsvekt (14, 23, 27). I Norge har det likevel blitt beskrevet en større andel store hunderaser med EFS (28).

## **Patogenese ved ervervet Fanconi syndrom**

### **Nyrefysiologi**

Ved normaltilstand vil et filtrat fra glomeruli inneholde en rekke komponenter fra blodet som glukose, kalium, natrium, bikarbonat og aminosyrer. Dette er produkter som i proksimale tubuli blir reabsorbert ut fra kroppens behov (29). Natrium er et produkt som fraktes fra lumen til blodet ved aktiv reabsorpsjon, og ved hjelp av natrium-kalium-pumpen i den basolaterale membranen legges grunnlaget for reabsorpsjon av flere andre stoffer. Dette er fordi proksimale tubuliceller har egenskaper som muliggjør ko-transport i den luminale membranen, slik at reabsorpsjon av glukose kan skje samtidig som natrium. Aminosyrer, laktat og fosfor har også slik ko-transport med natrium (29-32). Kalium krever ikke denne typen aktiv transport, og blir nesten fullstendig reabsorbert paracellulært og sekundært til osmotisk vannstrøm (29). Bikarbonat skal normalt reabsorberes i tubuli, og ved en standard omnivor diett vil hele 99 % av det filtrerte bikarbonatet reabsorberes for å forhindre utvikling av metabolsk acidose. Hele 85 % av reabsorpsjonen skjer i proksimale tubuli. Transporten kan ikke skje ved diffusjon da den apikale membranen av epitelcellen er impermeabel for bikarbonat. Derfor skjer reabsorpsjon via konvertering til karbondioksid og videre koblet med hydrogenionsekresjon, ved hjelp av en natriumpumpe (29).



## **Mekanismer**

Uten å kunne identifisere etiologisk agens er likevel mekanismene bak utviklingen av EFS diskutert. Det kan tenkes at det er de proksimale tubulicellene som affiseres ettersom disse møter størst konsentrasjon av en mulig toksisk substans, sammenlignet med distale deler av tubuli. En teori er at de på bakgrunn av dette "lekker" stoffer som skilles ut i urinen (14). En annen hypotese dreier seg om selve transport-mekanismen hvor natrium-kalium-pumpen er defekt. Dette vil sekundært affisere reabsorpsjon av glukose, aminosyrer og bikarbonat og føre til en renal glukosuri, aminoaciduri og renal tubulær acidose (RTA) (14). Avhengig av anatomisk lokalisering omtales de ulike formene for RTA med type I for defekter i distale tubuli og type II for defekter proksimalt i tubuli. Det er RTA type II som sees ved FS og denne formen kan føre til en hyperkloremisk metabolsk acidose (1, 6, 14, 29).

## **Kliniske tegn**

Hunder med EFS viser få og svært uspesifikke kliniske tegn (1). Det vanligste kliniske tegnet sett ved EFS hos hund er polyuri og polydipsi (PU/PD). Det er også sett ulik grad av kliniske tegn, som letargi, vekttap, oppkast og diaré (1, 2, 6, 14, 22, 28).

## **PU/PD**

Normalt har hunder et daglig vanninntak på inntil 100 ml/kg per dag og normal urinproduksjon regnes for en hund å være 24-48 ml/kg per døgn (1-2 ml/kg per time). Polyuri er definert som urinproduksjon over 50 ml/kg per døgn, og polydipsi er definert som vanninntak over 100 ml/kg per døgn (33). Ved EFS forårsaker glukosuri osmotisk diurese og derav polyuri. Polydipsi er en følgeeffekt av polyuri (22).

### **Letargi og svakhet**

Letargi er et uspesifikt, men vanlig klinisk tegn ved en rekke lidelser. Hunder med EFS taper ofte elektrolytter over urinen, deriblant kalium. Kalium er viktig i muskelarbeid, og derfor kan hunder med denne sykdomstilstanden framstå som muskelsvake. I tillegg kan letargi komme som følge av metabolsk acidose og anoreksi (2, 22).

### **Kliniske tegn fra gastrointestinaltraktus**

Årsaken til at anoreksi, vekttap, oppkast og diaré oppstår hos hunder med EFS er ukjent, men den beste forklaringen er foreløpig en indirekte systemisk effekt av et ukjent toksin. Eventuelt har dette toksinet direkte effekt på slimhinnen i gastrointestinaltraktus og på den måten forårsaker de kliniske tegnene (22). Dyr med nyresykdom føler seg ofte kvalme og kaster opp, og vil naturlig nok ha redusert appetitt og påfølgende vekttap (34).

### **Sykdomsforløpet**

For hunder med EFS er sykdomsforløpet av svært varierende karakter. Det har vist seg at mange hunder går i remisjon dersom man klarer å finne underliggende årsak og eliminere denne (1, 4, 14, 22, 27, 35). Andre hunder forblir stabile med sine symptomer i måneder til år etter at kliniske tegn har inntrådt. Noen hunder kan utvikle generalisert nyresvikt, i form av AKI eller CKD, som følge av EFS (1, 2, 6, 14, 22).

## **Diagnostikk**

Dysfunksjonelle proksimale nyretubuli fører til forandringer i både urin og blod. Derfor bør vi i tillegg til urinprøver ta blodprøver som påviser normale eller unormale forhold.

Dette inkluderer både biokjemi og blodgass (1, 36).

## **Blodanalyse**

Funnene ved blodprøver hos pasienter med FS kan være normoglykemi eller hypoglykemi, og mild til moderat azotemi (14, 22-25, 37-39). Det kan også være elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypofosfatemi, hyponatremi, hypokalsemi og hyperkloridemi, som kan forekomme alene eller i ulike kombinasjoner (1-3, 22, 23, 27, 36, 38, 39). I noen tilfeller blir det også påvist metabolsk acidose (9, 22, 23, 27, 38).

## **Venøs blodgass**

En venøs blodgass kan vise en metabolsk acidose, men ikke alle hundene utvikler dette og andre kan være respiratorisk kompenserte (36). Bikarbonat regnes som den primære ekstracellulære bufferen, og er helt essensiell i syre-base-balansen da det utgjør en viktig komponent for blodets buffersystem (40). En venøs blodgassanalyse kan dokumentere tap av bikarbonat og metabolsk acidose (1, 41). Vedvarer en metabolsk acidose over tid kan den respiratoriske kompensasjonsmekanismen etterhvert opphøre og alvorlig acidose kan oppstå. Dette er ikke hyppig rapportert, men likevel viktig å være klar over hos pasienter med FS (36).

## **Biokjemi**

Biokjemisk blodanalyse er helt essensielt i diagnostikken av FS av flere årsaker. En vanlig årsak til glukosuri er hyperglykemi ved diabetes mellitus (41). Derfor må blodglukose

undersøkes, eventuelt også fruktosamin. Hunder med diabetisk ketoacidose kan vise svært like kliniske symptomer, men disse vil ha en betydelig hyperglykemi sammenlignet med hunder med EFS hvor de er normoglykemiske, eventuelt hypoglykemiske (41, 42).

Nyrefunksjonsverdiene kreatinin, urea og eventuelt SDMA bør undersøkes. Til tross for at de ikke er diagnostiske for FS, gir de informasjon om nyrenes filtrasjonsrate og kan derfor brukes til vurdering av graden av nyreskade (23, 27, 38). Den biokjemiske analysen bør også inneholde elektrolyttene natrium, kalium, kalsium og fosfor da FS kan føre til elektrolyttforstyrrelser som er viktig å få korrigert (36).

### **Urinalyse**

Urinprøven er viktig i diagnostikken av FS hvor vi er spesielt interessert i mengden glukose og aminosyrer i urinen (2, 3, 22-25, 27, 36, 38, 39, 43, 44). I tillegg kan små proteiner, fosfat, laktat og bikarbonat bli skilt ut i urinen. (3-5, 9, 38, 45). Hos en hund med FS kan urinens pH variere stort (1, 14, 28). Glukosuri et helt karakteristisk funn hos disse hundene, og de store mengdene glukose i urinen fører til en påfølgende osmotisk diurese. Andre tubulopatier kan også føre til normoglykemisk glukosuri slik som man ser ved FS. Hos blant annen norsk elghund forekommer en arvelig primær renal glukosuri, men denne medfødte defekten angår kun glukosetransporten (6, 22), og vil ikke ha det samme generaliserte defektene sett ved FS. Spesifikk vekt kan variere fra konsentrert til kraftig fortynnet (1). Urinen bør undersøkes for samtidig urinveisinfeksjon (UVI) grunnet gunstige forhold for bakterievekst ved glukosuri. Tilbakevinnende UVI kan bli et problem. Derfor bør en sende urin til dyrkning og resistensbestemmelse (7).

### **Fanconi screening**

Ved funn av normoglykemisk glukosuri finnes det spesifikke tester for å analysere mengde og type aminosyrer i urinen (14). Noen tester identifiserer kun aminosyren cystin, andre tester analyserer opptil seks aminosyrer. Det er en fordel å bruke tester som tar med seg flere aminosyrer da man ved FS ser et generalisert aminosyretap. Laboratorier som kan tilby en «Fanconi screening» er blant annet Laboklin i Tyskland, Univeristy of Pennsylvania (PennVet), samt IDEXX Laboratories i USA og Nederland.

Laboklin tilbyr flere typer urinanalyser derav to kan brukes i diagnostikken for Fanconi syndrom; Fanconi screening og COLA-test (46). Ved Fanconi screeningen gjøres en kvantitativ bestemmelse av aminosyrene threonin, glutamin, prolin, glysin, alanin, samt en bestemmelse av glukosekonsentrasjonen i urinen (47). COLA-testen er en kvantitativ bestemmelse av aminosyrene cystin, ornitin, lysin og arginin. Laboratoriet anbefaler i tillegg at urinsedimentet undersøkes, enten ved laboratoriet eller hos lokal veterinær (48).

PennVet gjengir en grad av det samlede aminosyrenivået i urinen, gradert til mild, moderat eller uttalt. I tillegg testes det spesifikt for cystin, ketonlegemer, laktat og glukose, da disse er målbare komponenter som tapes over urin ved skade i proksimale nyretubuli (49).

IDEXX Laboratories i USA og Nederland tilbyr en egen «Fanconi Syndrome Screening». Denne testen analyserer urinen for aminosyrer, organiske syrer, karbohydrater, glukose, ketonlegemer og nitroprusside (50).

## **Behandling**

Det finnes ingen kurativ behandling for skader på renale tubuli (2, 14), derfor settes det ofte i gang støttebehandling basert på enkeltindividets behov. For hunder med EFS der toksisk substans eller infeksjon kan identifiseres, er det viktig å eliminere disse, da dette kan gi gode resultater (23, 36). Der det har vært mistanke om at primærårsaken har vært knyttet til inntak av "jerky treats" har man ved seponering av godbitene sett godt resultat. Studier har vist at flere hunder har gått i remisjon uten annen behandling (1, 22, 43).

Støttebehandlingen kan innebære intravenøs væskebehandling, kaliumtilskudd, ernæring med hjelp av sondeføring for de mest alvorlige tilfellene, korrigerende og støtte av syre-basebalansen og eventuelt tilskudd av andre stoffer som tapes over urinen. Gonto-protokollen er en kjent protokoll utviklet for støttebehandling av FS-pasienter. Denne er utarbeidet for basenjiss med MFS av Steve Gonto (36). Dette er en protokoll som verken er klinisk utprøvd eller evidensbasert, og det er en svært variert oppfatning om denne blant veterinære spesialister. Da protokollen er basert på behandling av basenjiss med MFS egner den seg i mindre grad for behandling av EFS-pasienter hvor man ser et mer varierende symptombilde (3) og behovet for individuell tilpasning blir større.

### **Gonto-protokollen**

Dette er en behandlingsprotokoll som i all hovedsak tilstreber å korrigere tapene som foreligger ved FS. Spesielt fokus er det på bikarbonattapet og påfølgende acidose, men også protein-, elektrolytt- og mineraltap vektlegges i protokollen (1, 4, 7, 36).

Det første viktige målet er å korrigere metabolsk acidose (2, 3, 26, 36). For å behandle et kronisk proksimalt tubulært bikarbonattap kan man administrere natrium bikarbonat per os

(8 – 12 mg/kg q 12). Dette er en alkaliseringsmetode som anses som det viktigste steget i protokollen, og anbefales å gjøres av Gonto uavhengig av om dyret har acidose eller ikke (2, 36). Dosering anbefales å gjøres på bakgrunn av blodgassanalyse. Målet ved alkaliseringen bør være å ha bikarbonatkonsentrasjoner over 20-22 mmol/L (7), men dette kan være krevende å oppnå for hunder med RTA type II da mye av det tilførte bikarbonatet raskt skilles ut igjen (7, 39). Dersom det benyttes kaliumsitrat er det viktig å kontrollere kaliumverdiene. Gonto-protokollen anbefaler at kalium bør være fra 4 – 6 mmol/L (2, 7).

Neste mål i protokollen er å skape en positiv proteinbalanse hos hunden. Da har vevene mulighet til å bygge seg opp igjen etter en periode med proteintap gjennom urinen. Dette vil bidra til at hunden øker muskelmasse og forbedrer styrke. For å få til dette enklest mulig anbefales det i protokollen å gi tilskudd av proteiner i form av en høyproteindiett. Man kan velge et tørrfôr med høyt innhold av høyverdige proteiner, og i tillegg kan man også gi proteinpulver. Det er viktig å merke seg at dette kun gjelder for pasienter som ikke har nyresvikt, da disse pasientene skal gå på et annet spesialfôr som støtter nyrene (36). Økt proteintilførsel hos pasienter med azotemi, vil kunne øke påkjenningen av nyrene. Hos disse pasientene skal man gi et tørrfôr med lavt proteininnhold (36). I tillegg til føringen er det viktig at disse hundene alltid har tilgang til friskt vann.

Det tredje målet har fokus på de sekundære elektrolyttforstyrrelsene og sørge for å normalisere disse. Det finnes flere vitamin- og mineraltilskudd som kan gis til hunden. Ved hypokalemi, kreves rene kaliumtilskudd i form av for eksempel kaliumsitrat (36).

Monitorering av hunder med FS består først og fremst av å følge med på bikarbonat og syrebasestatus, samt elektrolyttforandringer ved hjelp av venøs blodgassanalyse, og eventuelt

følge en utviklende azotemi (1, 7). Det anbefales i Gonto-protokollen en kontroll 2 uker etter behandlingsstart for de mest alvorlige tilfellene. Hunder med mildere sykdomsforløp bør inn til kontroll etter 8-10 uker (7, 36).

## **Komplikasjoner til Fanconi syndrom**

Komplikasjoner sett i forbindelse med FS er utvikling av akutt nyreskade (AKI) eller kronisk nyresvikt (CKD) (4). AKI er en plutselig innsettende skade på nyret som fører til nedsatt GFR og akkumulering av toksiske substanser, med påfølgende dysfunksjonell regulering av væske-, elektrolytt- og syre-base-balanse (51). Tilstanden er potensielt reversibel. CKD er definert som en irreversibel tilstand hvor et eller begge nyrer har tapt funksjon og/eller struktur i en periode på minst tre måneder (41, 52).

Azotemi og hyperkalemi kan utvikles både ved akutte og kroniske tilfeller av nyresvikt (41). Ved AKI sees ofte akutt innsettende symptomer på uremi slik som dehydrering, oliguri/anuri, anoreksi, oppkast, diaré, uremiske sår i munnhule og ammoniumlukt fra munnen (34, 53, 54). Øvrige funn kan være normale til forstørrede nyrer på ultralyd, med eller uten perirenal effusjon. For CKD er det mer typisk å se vekttap, dårlig pelskvalitet og PU/PD. Ultralydfunn skiller seg fra AKI ved at nyrene ofte er mindre enn normalt.

Det er utviklet et system (IRIS) for kategorisering av nyresykdom basert på nyrefunksjonsparametre kreatinin og SDMA. Samt substaging ved hjelp av urinproduksjon for AKI og grad av proteinuri og hypertensjon for CKD. Kategoriseringen bidrar til å finne best mulig behandling for dyret med hensyn til hvilket stadium av nyresvikt det befinner seg i.



SDMA kan være en mer sensitiv indikator og kan i noen tilfeller identifisere CKD tidligere i forløpet enn det man har kunnet ved hjelp av kreatinin (55). I enkelte studier er det vist at SDMA, til forskjell fra kreatinin, øker så tidlig som når 25 % av nefronene er skadet. For kreatinin må omtrent 75 % av nefronene være skadet før nivået begynner å øke (56-58).

AKI graderes ut fra kreatinin og/eller SDMA fra grad I-V, hvor grad I er dyr uten azotemi, det vil si kreatinin under 140  $\mu\text{mol/l}$ . Disse har en historie og klinisk tegn som tyder på AKI (oliguri eller anuri), og eventuelt funn som økt SDMA, glukosuri, cylinderuri, proteinuri, mikroalbuminuri, inflammasjons sediment, samt bildediagnostikk som tyder på AKI. Grad II er mer alvorlig da disse har en azotemi (kreatinin 141-220  $\mu\text{mol/l}$ ). Gradene III (kreatinin 221-439  $\mu\text{mol/l}$ ), IV (kreatinin 440-880  $\mu\text{mol/l}$ ) og V (kreatinin  $>880 \mu\text{mol/l}$ ) inkluderer dyr med uremi og diagnostisert AKI (51).

IRIS staging av CKD baserer seg også på kreatinin og SDMA slik som for AKI. For CKD gjelder fire ulike kategorier, fra stage 1-4, hvor stage 1 CKD er non-azotemiske dyr. Likevel kan de ha problemer med å konsentrere urinen tilstrekkelig. Det kan også oppdages unormale funn ved bildediagnostikk. Man kan se en gradvis økende kreatinin, men den holder seg under 125  $\mu\text{mol/l}$ . Hos disse kan man finne en mildt forøket SDMA, men den holder seg under 18  $\mu\text{g/dL}$  (referanseområde 0-14  $\mu\text{g/dL}$ ). Hunder kategorisert i stage 2 er mildt azotemiske og har vanligvis helt milde tegn på klinisk sykdom (kreatinin 125-180  $\mu\text{mol/l}$ , SDMA 18-35  $\mu\text{g/dL}$ ). Hunder i stage 3 er moderat azotemiske med mer markerte kliniske tegn (kreatinin 181-440  $\mu\text{mol/l}$ , SDMA 36-54  $\mu\text{g/dL}$ ). Når kreatinin stiger til over 440  $\mu\text{mol/l}$  (SDMA  $>54 \mu\text{g/dL}$ ) er hunden kategorisert i stage 4 og har med dette en økt risiko for systemiske kliniske tegn og uremisk krise (55).

## **Følger av nyresvikt**

Ved nyresvikt vil mengden funksjonelle nefroner gradvis reduseres. De gjenværende nefronene sørger for å opprettholde homeostasen. Dette er mulig så lenge over 10 % av nefronene er funksjonelle. Når denne grensen oversides vil avfallsstoffer som opprinnelig skal skilles ut i urinen, akkumuleres i blodet, og dyret utvikler azotemi med en påfølgende uremi (29, 34). Sekresjon av hydrogenioner og kalium vil reduseres, som kan resultere i hyperkalemi og alvorlig metabolsk acidose (29). Dyr med nyresvikt i form av AKI eller CKD kan også utvikle anemi som en følge av redusert erythropoietinproduksjon fra nyrene (29, 34). Nyresvikt er en av mange tilstander som kan føre til at blodtrykket øker, derfor regnes hypertensjon i dette tilfellet som en sekundær hypertensjon (59-61).

## **Prognose**

Det er generelt knyttet en god prognose til EFS dersom man eliminerer underliggende årsak. Det viktig å merke seg at en liten andel av tilfellene som er rapportert i dag som ser ut til å ha dødelig utfall (14, 22, 23, 44). Det er knyttet bedre prognose ved diagnostisering i et tidlig stadium (1, 22). Likevel er det i studier vist at også mer alvorlige tilstander av sykdommen utvikles. Noen er stabile opptil flere år etter at sykdommen først blir diagnostisert, andre hunder utvikler generalisert nyresvikt. Uten behandling er prognosen avventende til dårlig (1, 44). Hunder med FS som har hatt mer betydelige syrebase- og elektrolyttforstyrrelser vil kreve ulike grader av støttebehandling og monitorering.

Hos hunder der EFS er assosiert med inntak av "jerky treats" har man sett forbigående symptomer som restituerer fullstendig når inntaket av godbitene avsluttes (14, 20, 22, 23, 43).

De aller fleste hundene blitt friske i løpet av cirka en til åtte måneder etter avsluttet inntak av godbitene (1, 43).

## **Bakgrunn for studien**

Det ble registrert en betydelig økning i forekomsten av EFS blant norske hunder fra senhøsten 2017 frem til våren 2018. I samarbeid med Mattilsynet ble det i regi av seksjon for smådyrsykdommer ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) opprettet et nasjonalt register (NREFS) for kartlegging av disse sykdomstilfellene i mars 2018.

Prosjektansvarlige veterinærer er Anita Haug Haaland, Heidi Sjetne Lund, Kristin Paaske Anfinsen, Lars Moe og Josefin Hultman. Informasjon rundt det nasjonale registeret ble blant annet publisert i Norsk Veterinærtidsskrift (2018, nr. 5), hvor formålet var en informativ artikkel for veterinærer ute i praksis.

I 2019 ble det publisert en studentoppgave med bakgrunn i NREFS. Formålet var å beskrive forekomsten av EFS hos norske hunder i perioden 2005-2018, samt karakterisere sykdommen hos disse hundene. Resultatene viste en markant økning (300 %) i tilfeller av EFS ved NMBU Smådyrklubben fra 2015 til 2018. De vanligste kliniske tegnene som ble sett hos hundene i denne studien var PU/PD, letargi, anoreksi, vekttap og oppkast. Det ble funnet at til sammen 90 % av hundene hadde inntak av "jerky treats" i forkant av diagnostisering (28).

## **Formål**

I denne oppgaven vil vi gi en oversikt over sykdomsutviklingen hos hundene som er registrert i NREFS flere år etter diagnosen ble stilt. Formålet med studien er derfor firedeelt. Vi ønsker å undersøke om 1) hundene oppfattes som friske eller syke per i dag, 2) hvor lang varighet det har vært på sykdomsforløpet, 3) hvordan de syke har det i dag, og 4) om noen hunder har vist forverring av tilstanden eller har utviklet komplikasjoner i etterkant av diagnosen.

## **Materiale og metoder**

### **Studiedesign**

I denne oppgaven er det gjort en retrospektiv deskriptiv studie av sykdomsutvikling hos hunder diagnostisert med EFS i Norge. Studien er basert på en eierundersøkelse. Studiens problemstilling tok for seg binomiale variabler i tillegg til kvantitative binomiale og kontinuerlige variabler. Studieenheten for samtlige problemstillinger var norske hunder. Studiepopulasjonen var norske hunder med diagnosen EFS. Referansepopulasjonen var norske hunder som kan utvikle EFS.

Opprinnelig var det 59 hunder registrert i NREFS. På tidspunktet for undersøkelsen var det totalt 50 hunder som fremdeles var i registeret. Dette utgjorde et frafall på 9 hunder, frafallet var av ukjent årsak. Alle 50 hundeeierne som fremdeles var registrert ble forsøkt kontaktet i forbindelse med en spørreundersøkelse. Det ble utarbeidet en spørreundersøkelse og et script i forkant av telefonintervju, slik at alle hundeeiere fikk samme informasjon og ble stilt de samme spørsmålene. Spørreskjema for hver hund ble printet ut og svarene ble notert under telefonsamtalene. Alle eierne ble ringt fra NMBU Veterinærhøgskolens telefoner i løpet av en to måneders periode. Oppringing av eiere ble utført av alle tre studenter. De eierne som ikke svarte på telefon ble forsøkt kontaktet igjen noen dager til én uke etter forrige forsøk. Det ble gjentatt forsøk på oppringning fem ganger. Av de som fremdeles ikke tok telefonen ble det sendt en e-post eller SMS for å forsøke å avtale tidspunkt for spørreundersøkelse. Én person svarte per e-post grunnet hørselhemming. Fem personer var ikke mulig å nå, derfor utgjorde studieutvalget 45 hunder.

Spørreundersøkelsen fokuserte først og fremst på om hundene var friske eller syke på daværende tidspunkt, og hvor lang tid sykdomstilstanden hadde vedvart (1-6 måneder, 7-12 måneder, >12 måneder). Av den andelen hunder som var friske ble vurderingen om friskmelding undersøkt på tre nivåer: eiers oppfatning, veterinærens vurdering eller friskmelding basert på en gjentatt Fanconi screening. Godkjent Fanconi-screening var regnet som PenGen, COLA-test eller Fanconi-screen fra Laboklin. For hunder som fremdeles var syke ble det registrert hvilke kliniske tegn disse hadde (PU/PD, oppkast, letargi, anoreksi, vekttap, diaré eller annet), om sykdomstilstanden var stabil, viste bedring eller forverring, samt om noen av hundene hadde utviklet komplikasjoner til EFS i form av AKI eller CKD. Det ble også spurt om de syke hundene hadde mottatt behandling for EFS. Hundeeierne ble spurt om tillatelse til å kontakte ansvarlig veterinær for innhenting av dyrets journaler i forbindelse med studien. Alle eiere godtok dette.

### **Studiepopulasjon**

Studien var basert på hunder registrert i databasen for EFS i perioden mars til november 2018, enten registrert inn av eksterne veterinærer eller hentet fra NMBU Veterinærhøgskolens journalsystem. Dette inkluderte hunder som hadde fått diagnosen fra 2015 fram til 2018. Det var blitt registrert tre nye hunder i databasen i etterkant av denne perioden, før oppstart av nytt studie i november 2019. Eierne av alle hundene har gitt tillatelse til deltakelse i studien.

Inklusjonskriterier for å bli registrert i NREFS, og dermed også i denne studien, var hunder med normoglykemisk glukosuri. Hunder av rasen basenji ble ekskludert fra studien da denne rasen har en kjent arvelig FS. Også hunder med negativ Fanconi-screening eller kjent primær renal glukosuri ble også ekskludert fra studien.

## **Statistiske metoder**

Statistisk analyse ble utført ved hjelp av Microsoft Office Excel og GraphPad Software.

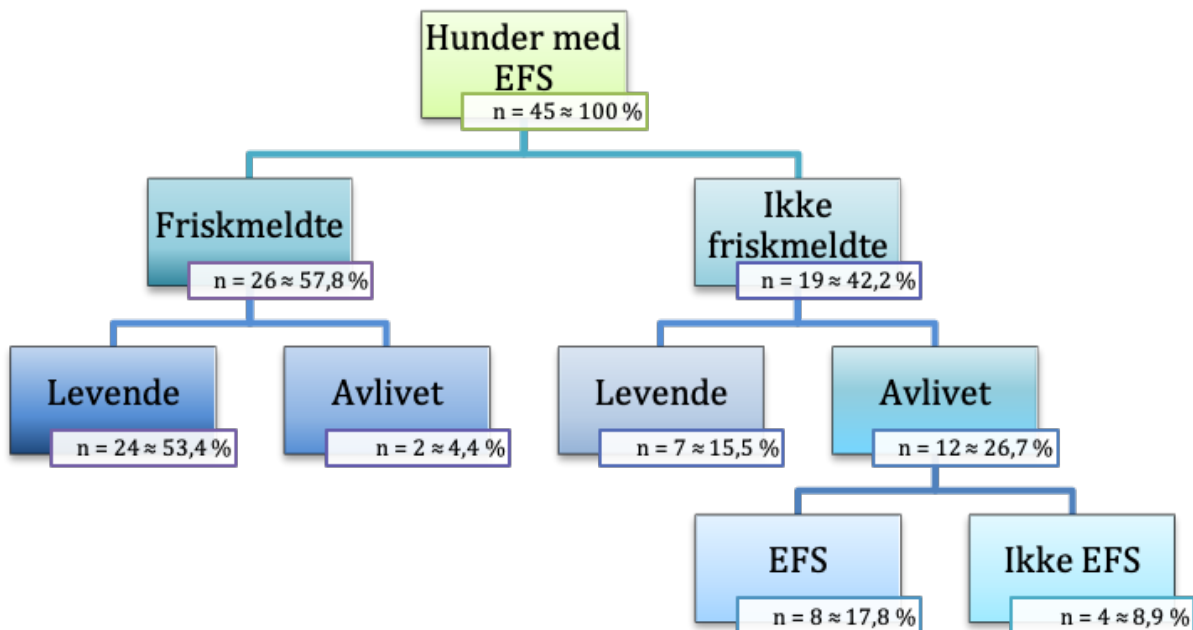
Resultatene i studien presenteres i antall og frekvenser av forekomst for kategoriske variabler og binomiale variabler. Antatt kontinuerlige variabler presenteres som gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall.

For enkelte hunder var tidspunkt for diagnose oppgitt som «høst», «vinter», «vår» eller «sommer». Vinter ble regnet som desember, januar og februar, vår som mars, april og mai, sommer som juni, juli og august, og høst som september, oktober og november. Der «vinter» var oppgitt som tid for diagnose ble det sjekket opp mot journal og forsøkt å komme nær en eksakt måned, da man her er i et årsskifte og i verste fall kan få et år feilmargin. På de andre årstidene ble det benyttet midterste måned i hver kategori. Det vil si at for en hund som hadde oppgitt diagnostisering «høsten 2018» ble oktober 2018 benyttet til utregning.

## Resultater

### Oversikt over hunder registrert med ervervet Fanconi syndrom

Figur 1 viser en fordeling av de 45 hundene i studieutvalget. Av hundene ble 57,8 % (26/45) friskmeldt fra EFS, mens 42,2 % (19/45) ikke ble friskmeldt. Av de som ble friskmeldt lever 92,3 % (24/26), mens 7,7 % (2/26) har blitt avlivet av annen årsak etter friskmelding fra EFS. Av de som ikke er friskmeldt fra EFS, lever 36,8 % (7/19) fremdeles med sykdommen og viser symptomer på EFS. Resterende 63,2 % (12/19) er avlivet, av disse igjen 66,7 % (8/12) avlivet på grunn av EFS, og 33,3 % (4/12) avlivet av andre årsaker. Totalt i studieutvalget ble 17,8 % (8/45) av hundene avlivet som følge av EFS.



Figur 1: Kategorisering av studieutvalget basert på sykdomsforløpet.

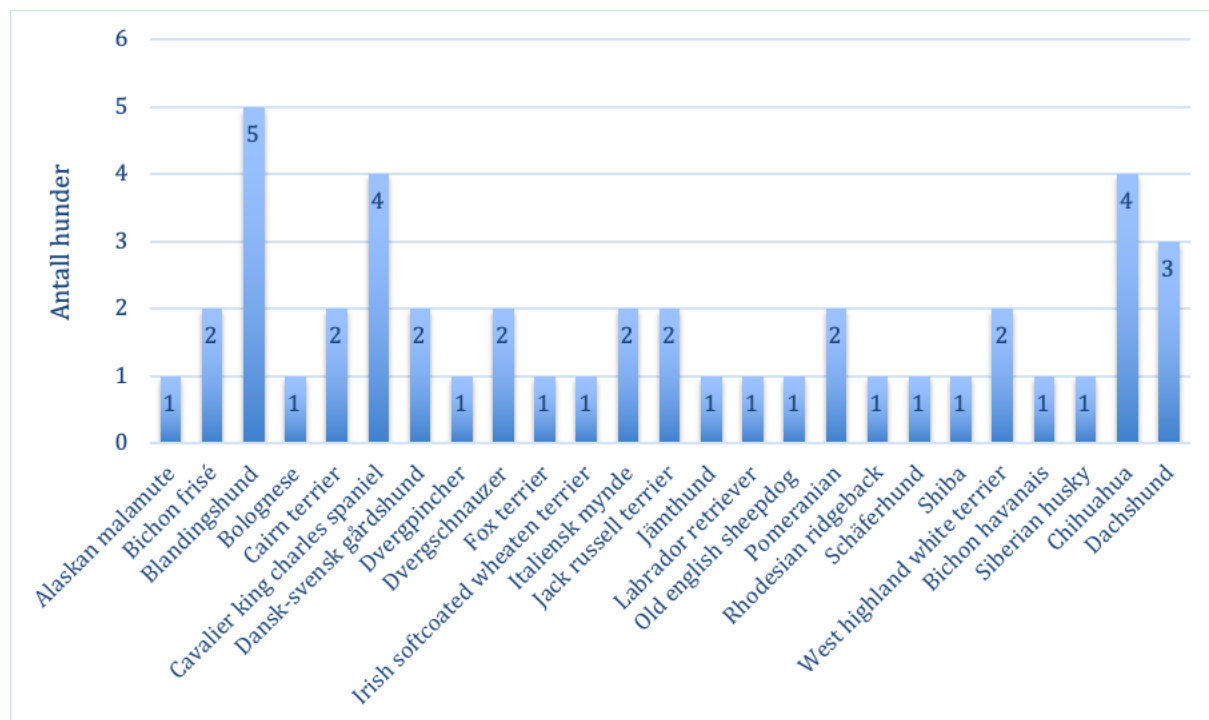


## Signalement

### Kjønn og raser

Studieutvalget består av 44,4 % (20/45) tisper og 55,6 % (25/45) hannhunder. Av de hundene som har blitt friske er 50,0 % (13/26) tisper og 50,0 % (13/26) hannhunder. Den relative frekvensen i kjønnsgruppene er 65,0 % (13/20) av tispene friskmeldt, og 35,0 % (7/20) ikke friskmeldt. Av hannhundene er 52,0 % (13/25) friskmeldt, og 48,0 % (12/25) ikke friskmeldt. Kjønnfordeling blant hundene som fremdeles viser kliniske tegn på EFS eller er avlivet med EFS er 63,2 % (12/19) hannhunder og 36,8 % (7/19) tisper.

Av alle tispene i studien er 10,0 % (2/20) oppgitt å være kasterte. Av de friskmeldte tispene er 1/13 oppgitt å være kastret, og blant de syke tispene er 1/7 oppgitt å være kastret. Ingen hannhunder er oppgitt å være kasterte.



Figur 2: En oversikt over antall ulike raser og blandingshunder.

Studieutvalget består av 88,9 % (40/45) rasehunder og 11,1 % (5/45) blandingshunder. Av rasehundene er det 24 ulike raser som vist i figur 2, der cavalier king charles spaniel, chihuahua og dachshund er de tre største gruppene og utgjør henholdsvis 10,0 %, 10,0 % og 7,5 % av rasehundene. Flere av hundene inkludert i studien er middels til store hunderaser, deriblant alaskan malamute, irish softcoated wheaten terrier, jämthund, labrador retriever, old english sheepdog, rodesian ridgeback, schäferhund og siberian husky, med én representant hver. Dette er hunderaser som med sikkerhet veier over 10 kg, da vekt ikke er oppgitt i journaldata. De utgjør totalt åtte hunder. Av de åtte hundene er seks friskmeldte, mens de resterende to er avlivet med EFS, men som følge av annen årsak.

### **Alder**

Alderen på hundene i studieutvalget spenner fra 1 – 16 år. Medianen er 8 år og gjennomsnittsalderen er 8,2 år  $\pm$  6,0 (95 % KI 2,2 – 14,2 år).

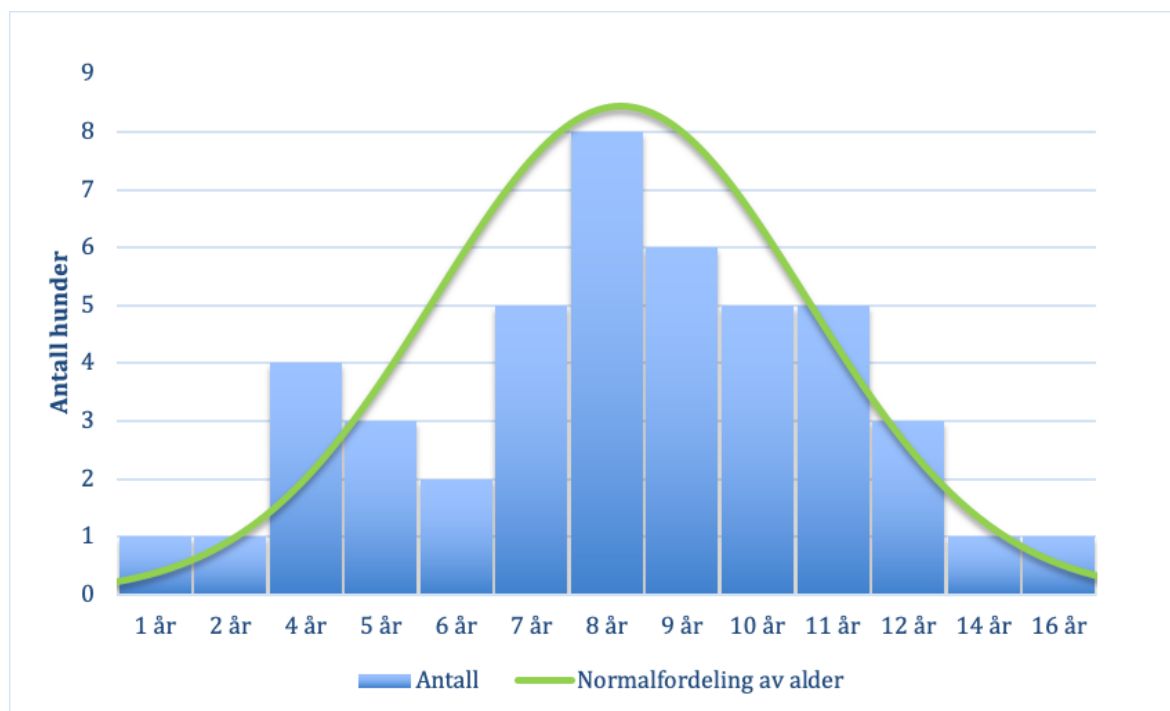
Hos hundene som er friskmeldte (26/45) er aldersspennet på 4 – 12 år. Medianen er 9 år og gjennomsnittsalderen i gruppen er 8,7 år.

Hos hundene som ikke er friskmeldte og fremdeles lever med EFS (7/45) er aldersspennet på 4 – 11 år. Medianen er 7 år, og gjennomsnittsalderen i denne gruppen er 7,3 år.

Hundene som er avlivet som følge av EFS (8/45) har en aldersfordeling som spenner fra 1 – 14 år. Medianen er 6,5 år og gjennomsnittsalderen for denne gruppen er 6,9 år.

Når det gjelder gruppen hunder som har blitt avlivet med EFS, men av annen årsak (4/45), strekker alderen seg fra 5 – 16 år. Median er på 8,5 år og gjennomsnittsalderen for denne gruppen er 9,5 år.

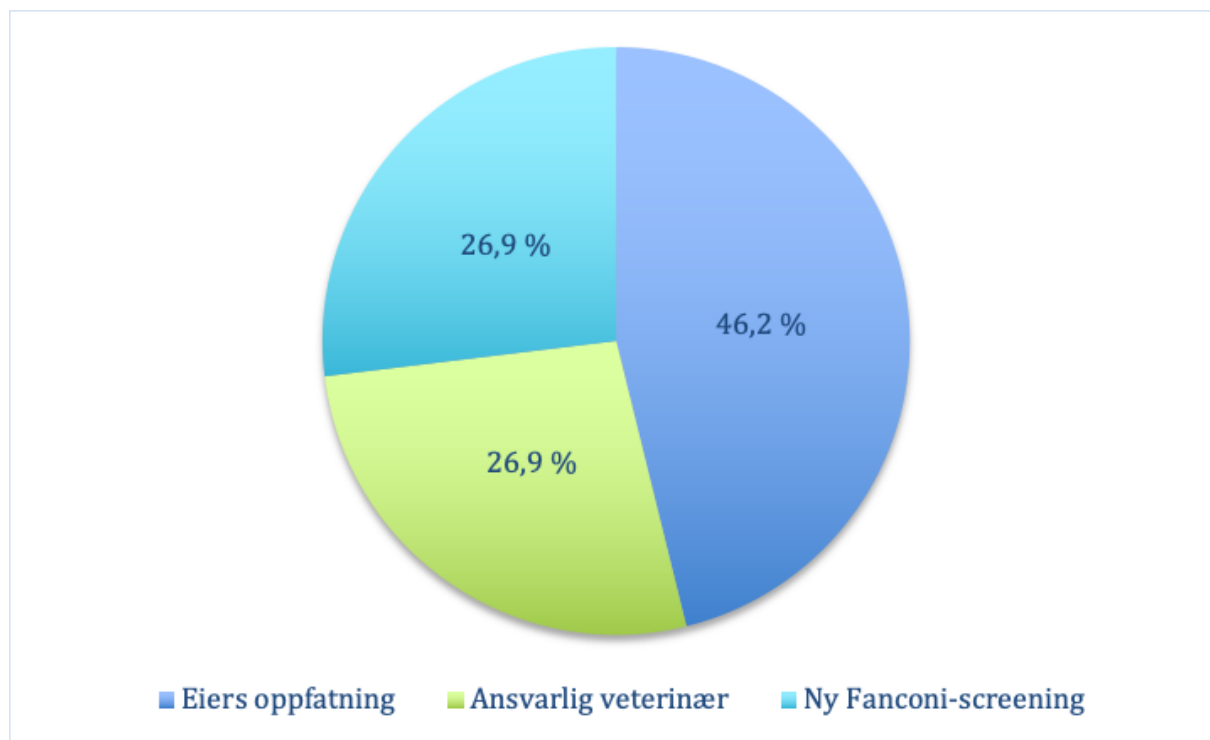
Da gruppene er små får vi ikke en normalfordeling blant resultatene på alder, og det er derfor ikke regnet ut konfidensintervall.



Figur 3: Aldersfordelingen av studieutvalget som histogram og normalfordeling.

## Friskstatus

Friskstatus er kategorisert på følgende måter: eiers oppfatning, ansvarlig veterinærs oppfatning eller som følge av ny Fanconi-screening. For 46,2 % (12/26) av hundene er friskstatus basert på eiers oppfatning. I 26,9 % (7/26) av tilfellene oppgis det at ansvarlig veterinær har friskmeldt hunden. Dette er basert på klinikk og eventuelt urinprøver eller blodprøver, men uten ny Fanconi-screening. Det er 26,9 % (7/26) som har friskstatus basert på en ny Fanconi-screening. Tester som er brukt i Fanconi-screening til friskmelding av disse syv hundene er fra University of Pennsylvania (PennGen) og fra Laboklin (Fanconi-screen). Hos to hunder er det ukjent hvilket laboratorium som er brukt.

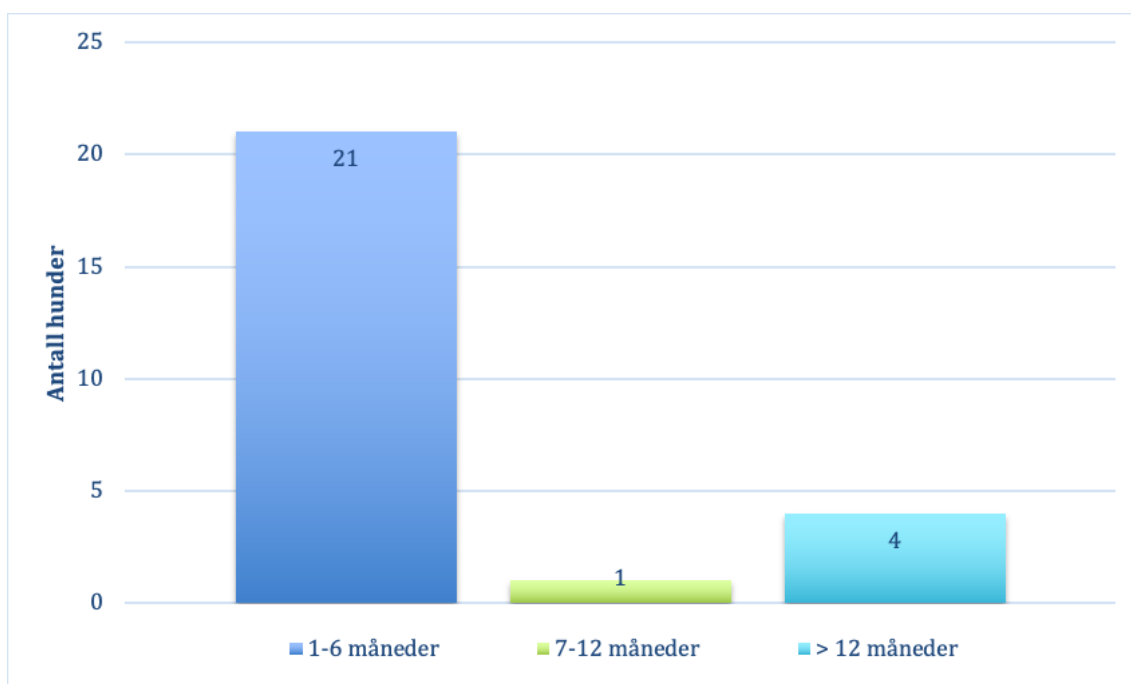


Figur 4: Fordelingen av hvordan hundene er friskmeldt.

## Sykdomsvarighet

### Sykdomsvarighet hos friskmeldte hunder

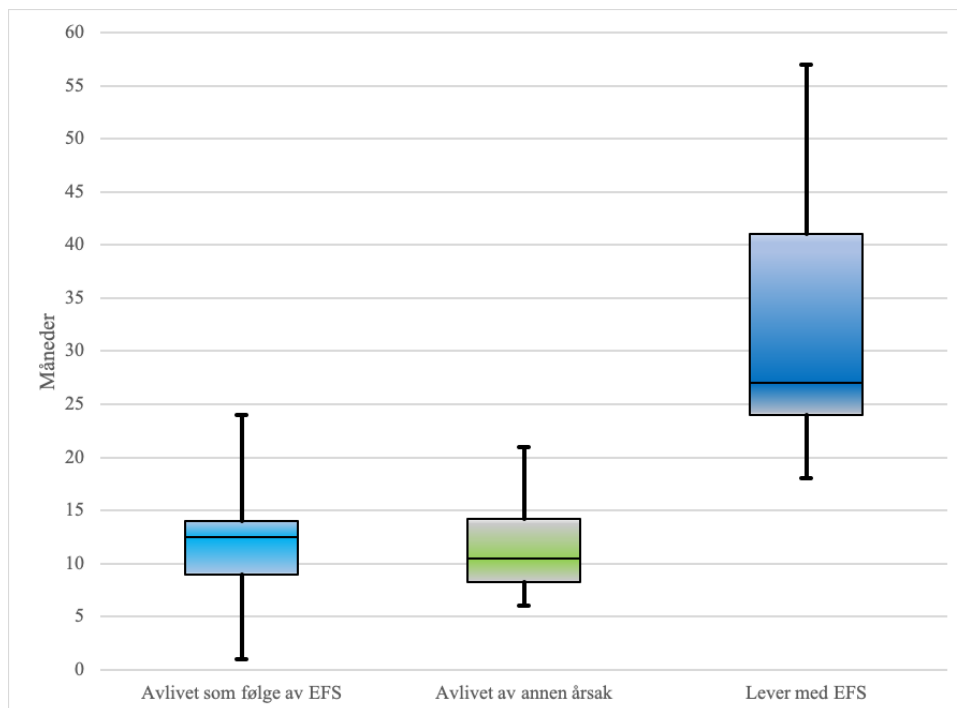
Figur 5 viser sykdomsvarigheten hos friskmeldte hunder fordelt på tre ulike kategorier. Av de friske hundene hadde 80,8 % (21/26) symptomer med varighet på 1-6 måneder. Det var kun 3,8 % (1/26) som hadde symptomer med varighet på 7-12 måneder. Resterende 15,4 % (4/26) hadde symptomer med varighet over 12 måneder før de ble ansett som friske fra sin EFS.



Figur 5: Fordeling av sykdomsvarigheten hos de friskmeldte.

## Sykdomsforløpet hos syke hunder

I denne studien har vi sett på hvor lenge hundene som ikke ble friskmeldt har hatt sin sykdomstilstand. For gruppen med hunder som ble avlivet som følge av EFS (8/19) så vi et spenn i sykdomsperiode på 1-24 måneder. Medianen er 11,5 måneder, og gjennomsnittstiden er 11,8 måneder. For gruppen som er avlivet av andre årsaker (4/19) levde de med diagnosen EFS med et spenn på 6-21 måneder. Medianen er 10,5 måneder, og gjennomsnittstiden er 12,0 måneder. For hundene som i dag lever med EFS (7/19) er sykdomsperioden beregnet fra tidspunkt for diagnostisering fram til 01.02.2020, da vi samlet inn data og vår studie startet. I denne gruppen spenner sykdomsperioden seg fra 18 til 57 måneder. Medianen er 27,0 måneder, og gjennomsnittstiden er 33,1 måneder. En av disse hundene skilte seg fra de andre da den fikk diagnosen våren 2015, som vil si at hunden per 01.02.2020 har levd med diagnosen i 57 måneder.



Figur 6: Sykdomsvarigheten hos de som ikke er friskmeldte, fordelt i tre ulike grupper.

## **Kliniske tegn ved langtidsoppfølging**

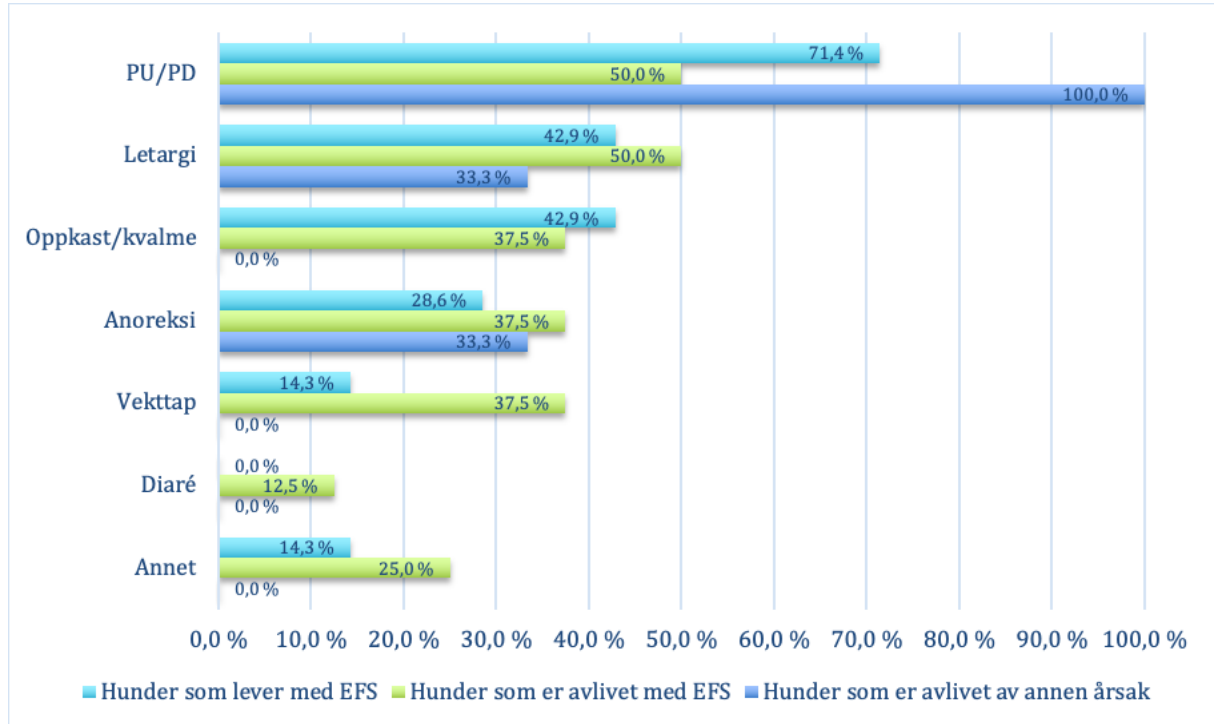
Kliniske tegn hos hundene som er i kategorien ikke friskmeldt (19/45) kan deles inn i tre grupper (figur 7) avhengig av om de fremdeles lever, om hundene ble avlivet som følge av EFS, eller om hundene ble avlivet av annen årsak. Følgende kliniske tegn ble kartlagt hos samtlige grupper: PU/PD, letargi, anoreksi, kvalme, oppkast, vekttap og eventuelt andre kliniske tegn.

Det er syv hunder som fremdeles lever med EFS. PU/PD var tilfelle hos 71,4 % (5/7), letargi hos 42,9 % (3/7), anoreksi hos 28,6 % (2/7), oppkast/kvalme hos 42,9 % (3/7), vekttap hos 14,3 % (1/7) og 14,3 % (1/7) har vist andre kliniske tegn. Den hunden dette gjelder hadde i perioder stranguri som følge av UVI. Det er ingen hunder i denne gruppen som hadde diaré.

Til sammen åtte hunder ble avlivet som følge av EFS. I denne gruppen var PU/PD tilfelle hos 50,0 % (4/8), letargi hos 50,0 % (4/8), anoreksi hos 37,5 % (3/8), oppkast/kvalme hos 37,5 % (3/8), vekttap hos 37,5 % (3/8), diaré hos 12,5 % (1/8) og hos 37,5 % (3/8) så man andre kliniske tegn. Den ene av disse tre hundene viste ataksi, den andre viste i perioder stranguri grunnet dannelse av urolith og den tredje utviklet endret adferd.

Den siste gruppen bestod av fire hunder som alle ble avlivet med EFS, men av andre årsaker. Man kan ut fra journal fra ansvarlig veterinær se hvilket symptombilde hundene har hatt. Hos én av disse hundene var symptombildet ukjent, dermed inngår kun tre av hundene i denne oversikten. Det ble sett PU/PD hos 100,0 % (3/3), letargi hos 33,3 % (1/3), anoreksi hos 66,7 % (2/3), vekttap hos 33,3 % (1/3), og hos 100,0 % (3/3) så man andre kliniske tegn. En av hundene hadde urinlekkasje, en annen hund var smertepåvirket og den siste hunden hadde

paraparese ved tidspunkt for avliving. Det var ingen hunder i denne gruppen som hadde kvalme/oppkast eller diaré.



Figur 7: Sammenligning av symptomer for hunder som lever med EFS, de som er avlivet som følge av EFS, og de som er avlivet av annen årsak.



## Utvikling av AKI eller CKD

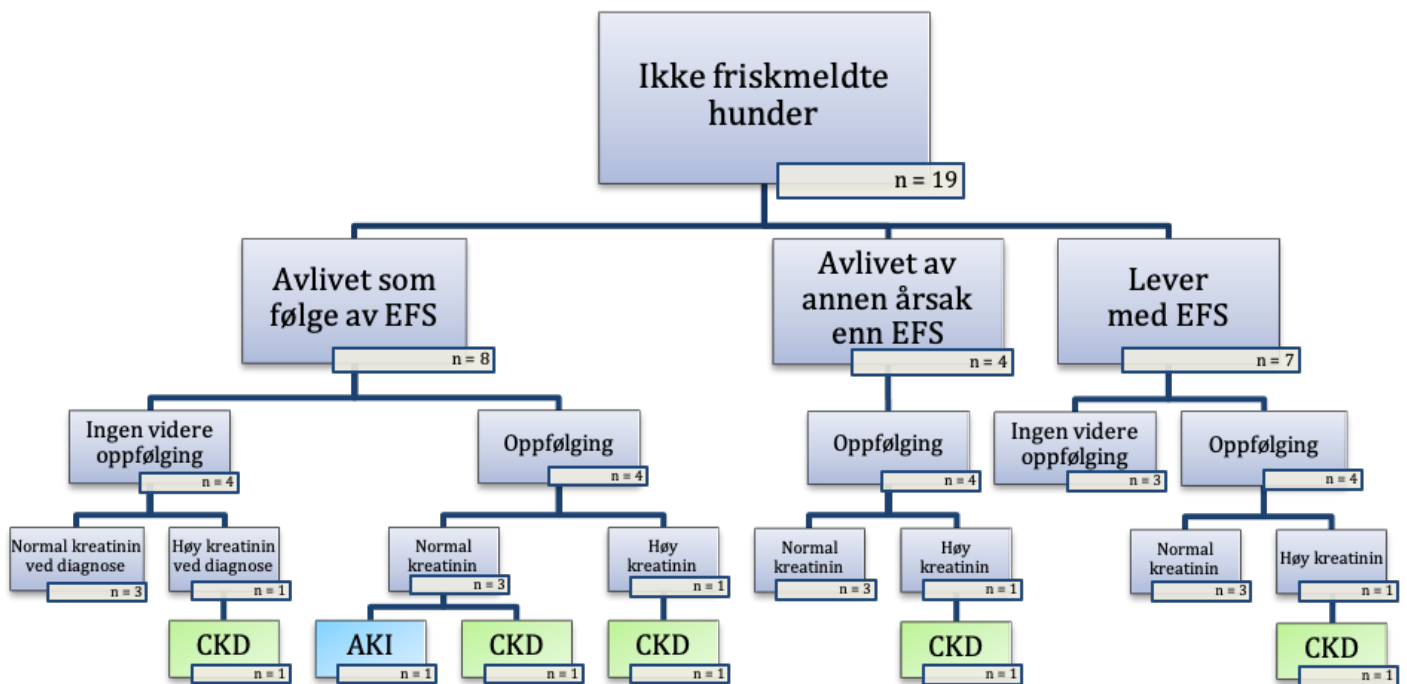
Basert på journaldata og informasjon fra eiere til de hundene som ikke gikk i remisjon er 31,6 % (6/19) diagnostisert med nyresvikt klinisk. Nyresvikt sees i hver av de tre gruppene, som illustrert i figur 8: hunder avlivet som følge av EFS, hunder avlivet av andre årsaker med samtidig EFS, og hunder som i dag lever med EFS. Totalt utgjør hundene med nyresvikt 13,3 % (6/45) av studieutvalget.

I gruppen med hunder som ble avlivet som følge av EFS (8/19) er 1/8 hunder som har høyt kreatinin-nivå ved oppfølgingsblodprøve, men verdien er ikke oppgitt i journaldata. Videre hadde 3/8 normale kreatinin-nivå på oppfølgende blodprøver, men samtlige av disse hundene hadde en akutt forverring av sykdomstilstanden som resulterte i avliving. Kreatinin-nivå på avlivingstidspunkt er ikke kjent. Én av disse tre hundene ble klinisk diagnostisert med nyresvikt av ansvarlig veterinær uten blodprøvediagnostikk på tidspunkt for avliving. En annen av disse hundene ble avlivet på grunn av dårlig respons på behandling ved hospitalisering som følge av EFS. Kreatinin-nivåer var normale ved flere påfølgende prøver under hospitalisering, men det er ukjent hva kreatinin-verdi var på tidspunkt for avliving. Denne hunden ble diagnostisert med AKI. Den tredje hunden krevde hospitalisering grunnet akutt tilbakefall, men dette ønsket ikke eier. Hos de resterende 4/8 hundene som døde som følge av EFS er det ikke tatt nye oppfølgingsblodprøver. Likevel vet vi at kreatinin-verdien hos 1/4 av disse hundene var høy ved diagnose (IRIS stage 3). Denne hunden hadde ultralydfunn samsvarende med CKD.

I gruppen med hunder som ble avlivet av andre årsaker, men med EFS (4/19), er 1/4 diagnostisert med CKD (IRIS stage 3) uten at kreatinin-nivå er oppgitt i journaldata. Resterende 3/4 hadde normale kreatinin-nivåer ved oppfølgende blodprøver.

Blant gruppen med hunder som fortsatt lever med EFS (7/19) har 3/7 hatt normale kreatinin-nivå i etterkant av diagnosen. Én av de syv hundene har blitt diagnostisert med CKD, men kreatinin-verdi er ukjent, og hunden har dermed ikke fått IRIS kategorisering. Resterende 3/7 i denne gruppen har ingen oppfølgingsblodprøver og dermed ukjent kreatinin-status. To av disse hundene hadde normale kreatinin-nivåer ved diagnostisering med EFS, mens en hadde ukjent status ved diagnose.

Dette betyr at totalt i studieutvalget på 45 hunder har vi seks hunder som har utviklet komplikasjoner i form av nyresvikt (AKI eller CKD).



Figur 8: Oversiktsskjema over hunder som ikke er friskmeldt og deres videre utvikling.

## **Behandling**

Av hundene i studieutvalget fikk 80,0 % (36/45) behandling. Behandlingsmåte varierte stort, alt fra å kun seponere "jerky treats" fra dietten, til mer omfattende behandling i form av et eller flere steg i Gonto-protokollen. For 26,7 % (12/45) av hundene var eneste form for behandling å fjerne godbitene. I 53,3 % (24/45) av tilfellene ble annen behandling igangsatt, enten i kombinasjon med seponering av "jerky treats" eller uten seponering. For de resterende 20,0 % (9/45) av hundene er det ufullstendig journaldata angående behandling.

Av de syv hundene som fremdeles lever med EFS får seks behandling, mens én lever fint uten. Behandlingen til de seks hundene omfatter én eller flere av følgende komponenter: diettfôr, kaliumtilskudd, bikarbonat, vitamin D og/eller multivitaminer.

## Diskusjon

### Forekomst av ervervet Fanconi syndrom ved langtidsoppfølging

#### Friskmeldte hunder

I denne studien ser vi at nærmere 60 % av hundene som hadde fått diagnosen EFS ble friske fra sin sykdomstilstand, og at over 90 % av disse fremdeles lever uten komplikasjoner ved langtidsevaluering av sykdommen. Ut fra dette kan vi se at en stor andel hunder som blir diagnostisert med EFS går i remisjon og overlever i tiden etter friskmelding. Dette er resultater man også har sett i andre studier (4, 14, 18, 22-25, 27, 39).

Av hundene i studien som er kategorisert som friske er det under en tredjedel som er friskmeldt på grunnlag av ny Fanconi-screening. En like stor andel er friskmeldt på grunnlag av ansvarlig veterinærs oppfatning, og nærmere halvparten kategoriseres som friskmeldt på grunnlag av eiers oppfatning. For å kunne kategorisere en hund som frisk med sikkerhet må den ha negativ Fanconi-screening (1). Når det kommer til eiers og ansvarlig veterinærs oppfatning kan man aldri si helt sikkert at hundene faktisk er friske. En person med veterinærmedisinsk bakgrunn vil ha større evne til å evaluere om en hund er frisk sammenlignet med eier, da man kan benytte seg av diagnostiske hjelpemidler og gjerne har god kjennskap til kliniske tegn. Det kan tenkes at det er noe ulik kompetanse og evne til å se sykdom og kliniske tegn hos ulike eiere. Noen eiere oppfatter ikke svake kliniske tegn, mens andre eiere er mer oppmerksomme og vil se de samme tegnene hos sin hund. Det kan dermed tenkes at enkelte av de 12 hundene som i dag er friskmeldt basert på eiers oppfatning, kanskje fremdeles viser milde kliniske tegn til EFS. På dette nivået av sykdom er mange av de

kliniske tegnene nærmest umulig å oppdage på en klinisk undersøkelse hos veterinær, og dermed må vi basere oss på hva eier oppfatter til tross for at dette kan være noe ulikt.

### **Ikke friskmeldte hunder**

Ved langtidsoppfølging finner vi at 42,2 % av hundene diagnostisert med EFS fremdeles er syke eller ble avlivet med sykdomstilstanden. Av de som aldri ble friskmeldt fra EFS lever 36,8 % med symptomer på sykdom, mens de resterende 63,2 % er avlivet. Totalt i studieutvalget utgjør hunder avlivet som følge av EFS 17,8 %. Det var i tillegg 8,9 % som ble avlivet av andre årsaker, men med EFS. Blant hundene som ikke lenge lever er det dobbelt så mange som ble avlivet på grunn av EFS sammenliknet med andre årsaker. Ut fra denne statistikken tyder det på at hunder som ikke går i remisjon, men utvikler en vedvarende EFS, vil ha en såpass uttalt sykdomstilstand at mange eiere velger å avlive hunden. Hos hundene som er avlivet av andre årsaker må man legge til grunn at sykdomstilstanden med EFS kan ha vært en medvirkende faktor til avliving.

En rekke andre faktorer enn selve sykdomstilstanden må også legges til grunn når det kommer til avliving av hunder med EFS. Enkelte hunder vil kreve mye behandling og god oppfølging fra eier. Behov for behandling og oppfølging vil variere mellom hunder, da noen kun vil kreve seponering av godbiter, mens andre vil kreve spesialdiett, kosttilskudd og medisiner. En tilstand som EFS vil kunne kreve mye monitorering hos veterinær med jevnlig blodprøver, urinprøver, og Fanconi-screening. Det kan også bli nødvendig med diagnostikk og behandling av følgetilstander som for eksempel dannelse av urolith, cystitt og nyresvikt. Økonomi og kostnader må derfor tas i betraktning og kan være en avgjørende faktor. Andre faktorer som påvirker eiers beslutning er deres motivasjon, da for eksempel mange av hundene har en

voldsom PU/PD slik at de må luftes gjennom natten og flere ganger i løpet av en arbeidsdag. Hundens bruksverdi, alder og generelle helsetilstand vil også påvirke denne avgjørelsen.

## **Signalement**

### **Kjønn**

De inkluderte hundene fra NREFS bestod av 20 tisper og 25 hannhunder, henholdsvis 44 % og 56 %. Av hunder definert som friske etter spørreundersøkelsen var halvparten tisper og halvparten hannhunder. Kjønnfordelingen blant hunder som ikke var friskmeldte ved langtidsoppfølgingen var 63 % hannhunder og 37 % tisper. Ser man på relativ frekvens i kjønnsgruppene er 65 % av tispene og 52 % av hannhundene friskmeldt. Ulik kjønnfordeling er også sett i Thompson sin studie, hvor de har kartlagt kjønnfordelingen blant hundene som inngår i studien. Der så de at 63 % av hundene var tisper, og at 37 % var hannhunder, som vil si at det er en overvekt av tisper. De har ikke sett på kjønnfordeling hos friskmeldte og syke hunder (22). I andre studier med et lavere antall hunder i studieutvalget er det sett ulik kjønnfordeling (23, 24, 27). I en studie gjort på MFS hos basenji ble det sett 52 % hannhunder og 48 % tisper (3). I vår studie ser vi en liten overvekt av hannhunder. Betydningen av denne hovedvekten hannhunder i forhold til tisper er svært begrenset da studieutvalget er relativt lite, og dermed kan tilfeldigheter i kjønnfordeling utgjøre statistiske forskjeller. Variasjonen i kjønnfordelingen mellom ulike studier tyder på at dette skyldes tilfeldigheter og at det ikke finnes noe fast mønster. Dette styrker mistanken om at det er tilfeldigheter som er avgjørende for kjønnfordelingen her.

## **Raser**

Totalt 24 ulike raser var representert i studieutvalget, i tillegg til fem blandingshunder. De største gruppene av rasehunder var chihuahua og cavalier king charles spaniel som hver utgjorde 10 % (4/45) av rasehundene. Øvrige raser var representert med én til tre hunder. Blant disse rasene inngår flere store hunder med én representant hver: alaskan malamute, irish softcoated wheaten terrier, jämthund, labrador retriever, old english sheepdog, rhodesian ridgeback, schäferhund, og siberian husky. Dette betyr at et stort antall ulike raser med varierende vekt kan rammes av sykdommen. Det er i tidligere studier rapportert at hunder med lav kroppsvekt trolig er predisponert for å utvikle godbitassosiert EFS (4, 22), og flere studier med få antall hunder omhandler små hunderaser som har fått EFS (14, 23-25). I studien til Thompson var 88 % av hundene små hunderaser som veide under 10 kg (22). Blant hundene registrert i NREFS utgjorde hunder over 10 kg 34.4 %, noe som er en større andel enn det som tidligere har vært rapportert (28). En tenkt årsak til dette kan være at vi i Norge har flere store hunderaser i forhold til andre land. Statistikken over antall registrerte hunder i Norsk Kennel Klub fra 2015 til 2018 viste at ni av de ti mest populære hunderasene i Norge er over 10 kg. I tilsvarende tall fra Australia i 2018 ser vi at tre av de ti mest populære hunderasene er under 10 kg (62, 63). Tall fra den engelske (64) og amerikanske (65) kennelklubben fra 2018 viser samme tendens, med henholdsvis fire av ti, og to av ti små hunderaser under 10 kg.

Blant de store hunderasene i vår studie er seks av åtte hunder friskmeldte. De resterende to hundene er avlivet med EFS, men som følge av annen årsak. Dette er et lite og begrenset studieutvalg, og det er dermed umulig å kunne trekke noen sikre konklusjoner ut fra disse resultatene. Likevel kan man ikke utelukke at store hunder oftere går i remisjon, og det kan dermed tenkes at store hunder har en mildere sykdomstilstand da ingen av hundene over 10 kg

i studieutvalget er avlivet som følge av EFS. Denne teorien kan støttes av studien til Thompson, hvor det spekuleres i at mindre hunder kanskje rammes hardere av EFS da de mest sannsynlig har et større inntak av "jerky treats" per kg kroppsvekt eller at små raser har høyere sensitivitet (22). Den samme teorien er også omtalt i andre studier (1, 4, 23, 27).

### **Alder**

Aldersfordelingen i studieutvalget er stor, og gjennomsnittsalderen er 8,2 år  $\pm$  6,0 (95 % KI 2,2 – 14,2 år). Det ble undersøkt om det var noen aldersforskjell på de ulike gruppene i utvalget. Friske hunder hadde gjennomsnittsalder på 8,7 år. Hunder som fremdeles lever med symptomer på EFS har gjennomsnittsalder på 7,3 år. For hundene som ble avlivet som følge av EFS var gjennomsnittsalderen 6,9 år, og for gruppen med hunder som har blitt avlivet av andre årsaker var gjennomsnittsalderen 9,5 år.

Gruppen hunder avlivet som følge av EFS har en lavere gjennomsnittsalder enn for resten av utvalget, og sammenlignet med den generelle hundepopulasjonen. En engelsk studie fra 2013 undersøkte forventet levealder hos blandingshunder og rasehunder. Resultatet av denne var henholdsvis 13,1 år og 11,9 år (66). Dette er en høyere alder sammenlignet med gruppene med avlivede hunder i vår studie. Det beste sammenlikningsgrunnlaget hadde dog vært studier gjort på den norske hundepopulasjonen, men slike undersøkelser er ikke foretatt.

Gruppen som er avlivet av andre årsaker har en høyere gjennomsnittsalder enn gruppen avlivet som følge av EFS, men denne gruppen har også en lavere gjennomsnittsalder sammenlignet med forventet levealder for hunder (66). Årsaken til dette kan være en følge av et komplekst sykdomsbilde, samt at en kronisk lidelse gjør terskelen for avliving lavere.



Det er vanskelig å si noe om statistisk signifikans ettersom gruppene er små. Dermed kan vi heller ikke si at overlevelsesalder er lavere for hunder med EFS enn for andre hunder. Dette er også funn gjort ved en studie på basenji, med MFS (3).

## **Sykdomsvarighet**

### **Sykdomsforløpet hos friskmeldte hunder**

Av de hundene som ble oppfattet som friske svarte majoriteten av deres eiere (80 %) at hunden hadde hatt symptomer på EFS mellom én og seks måneder. Omlag 4 % sa at hundene hadde hatt symptomer mellom syv og 12 måneder, og omlag 15 % sa at hundene hadde hatt symptomer på sykdom i over 12 måneder. Funnene fra vår studie indikerer at hunder som utvikler en ukomplisert EFS ofte går raskt i remisjon. Dette er funn som også støttes av annen publisert litteratur. I studien til Thompson sees følgende: For 32 % (35/108) av hundene i studien ble det sett at kliniske tegn til EFS forsvant etter kun seponering av "jerky treats", uten annen form for behandling. Tiden fra seponering av godbiter til kliniske tegn forsvant varierte fra to uker til seks måneder. Man kan likevel regne dette som relativt kort tid til opphør av kliniske tegn. For 19 % (21/108) av hundene i studien som fikk behandling i form av tilskudd som følge av sin EFS, forsvant kliniske tegn fra mellom to uker til ti måneder etter behandlingsstart. Denne studien viste at kun 5,8 % (6/102) av hundene ble avlivet som følge av sin EFS, og det ser ut til at en liten andel hunder får vedvarende nyreskade og kliniske tegn (22). Andre studier indikerer også at hunder går i remisjon uker til måneder etter seponering av "jerky treats" (23, 24, 27).

## **Sykdomsforløpet hos syke hunder**

For gruppene med hunder som ble avlivet som følge av EFS (8/19) og avlivet av andre årsaker (4/19) hadde de en gjennomsnittlig levetid på omtrent 12 måneder. For hundene som i dag lever med EFS (7/19) har de i gjennomsnitt levd med diagnosen i omlag 33 måneder. Ut fra dette kan det se ut som at noen grupper med hunder lever kun kort tid etter diagnosen, mens andre stabiliseres og klarer å leve med sin sykdomstilstand over lengere tid. Ut fra studien til Thompson ble det sett at 6 % av hundene døde eller ble avlivet som følge av sin EFS, men det er ukjent hvor langvarig sykdomsforløp disse hundene hadde (22). Annen publisert litteratur om sykdomsforløpet hos hunder som har en vedvarende EFS er ikke kjent for forfatterne.

## **Kliniske tegn ved langtidsoppfølging**

Symptombildet hos hundene som fremdeles lever med EFS og hundene som ble avlivet som følge av EFS var forholdsvis likt. PU/PD var vanligste symptom og ble sett hos henholdsvis 70 % og 50 % av hundene. Letargi var det nest vanligste kliniske tegnet i begge grupper, hvor omlag halvparten av hundene viste dette som en del av sitt symptombilde. Anoreksi, oppkast og kvalme var nokså likt forekommende i begge grupper. Vekttap varierte i større grad mellom de ulike gruppene. Av de åtte hundene som er avlivet var det tre som tapte vekt, og i gruppen med syv hunder som lever er vekttap et mindre problem da kun én hund er oppgitt å ha dette. Ingen av de hundene som lever med EFS har vist tegn til diaré i forbindelse med sin diagnose, men diaré var et problem hos én av de avlivede hundene. Alle disse kliniske tegnene er også sett ved tidlige stadier av sykdommen. Vi kan se at vekttap, som ofte forbindes med kronisk og langvarig sykdom (67, 68), er vanligere i gruppen som ble avlivet som følge av EFS, sammenlignet med gruppen hunder som lever med EFS.

Stranguri ble oppgitt som et annet klinisk tegn hos to av hundene, dette som følge av UVI og dannelse av urolithier. UVI er en kjent følge av FS da glukosuri gir et godt utgangspunkt for bakterievekst (7, 22).

Symptombildet hos de hundene som er avlivet av andre årsaker vil kunne være preget av EFS, men uspesifikke symptomer som letargi og anoreksi kan komme av mange andre tilstander. Det samme gjelder PU/PD, som samtlige hunder hadde. Disse hundene var oppgitt å ha andre sykdomstilstander som årsak til avliving. Det er derfor vanskelig å si om det er EFS eller annen sykdom, eventuelt en kombinasjon, som fører til symptombildet hundene har vist.

I vår studie ser vi at gruppen med hunder som lever med EFS har færre symptomer enn den gruppen som er avlivet som følge av EFS. Dette kan bety at noen hunder, som ikke går i remisjon, likevel kan leve stabilt med kliniske tegn. Av hundene i denne gruppen får seks av syv individtilpasset behandling, og det kan tenkes at det er dette som bidrar til å holde hundene stabile. Dette er noe som også er undersøkt hos basenjais, hvor en studie tyder på at noen hunder stabiliseres og kan leve et normalt liv til tross for sykdomstilstanden. Dette krever ofte en omfattende behandlingsprotokoll slik at hundene får kontrollert sine tap (3).

## Utvikling av AKI eller CKD

Svikt i en del av nefronet vil på sikt føre til at de resterende deler av nefronet svikter. Dette betyr at ved en proksimal tubulopati, slik som FS, vil hundene etterhvert kunne utvikle sykdom som omfatter hele nefronet og nyret. Det er i denne studien sett en andel på 13,3 % (6/45) av hundene med EFS som får den kliniske diagnosen AKI eller CKD. Denne andelen består av 2,2 % (1/45) AKI og 11,1 % (5/45) CKD.

Studien viser også at 17,8 % (8/45) av hundene er avlivet som følge av EFS, uten å nødvendigvis ha utviklet mer omfattende nyresvikt med azotemi. Årsakene har vært plutselig forverring av symptomer etter en stabil periode, eller en periode med bedring etterfulgt av tilbakefall av mer alvorlig karakter. Av disse åtte hundene er det tre som har fått diagnosen CKD og én hund ble diagnostisert med AKI. Det er kun én hund som fremdeles lever med EFS som har utviklet CKD. Av hundene som ble avlivet av annen årsak, men med EFS, ble én diagnostisert med CKD. Disse funnene tyder på at det er noen hunder som utvikler en mer alvorlig tilstand i form av AKI eller CKD som oftere resulterer i avliving.

Andre studier beskriver at et lite antall hunder med EFS utvikler mer omfattende nyresvikt, men uten å oppgi antall eller frekvens. I vår studie er frekvensen av AKI eller CKD betydelig høyere enn sammenlignet med den generelle hundepopulasjonen, da hele hundepopulasjonen ligger på omtrent 0,5-1,0 % (41). Likevel er studiematerialet og øvrig sammenligningsgrunnlag lite, som gir begrensninger for generaliserbarheten av funnene gjort på forekomst av mer omfattende nyresvikt blant hunder med EFS.

Det er usikkert hvorfor noen hunder utvikler mer omfattende nyresvikt og andre blir helt friske. Det kan tenkes at enkelte hunder har andre tilstander forut for utvikling av symptomer

på EFS, eller andre faktorer som spiller inn på sykdomsutviklingen. Det er ikke mulig å påvise dette i denne studien. I andre studier er det sett at noen få utvikler AKI eller CKD sekundært til EFS, men uten å vite årsak (14, 22). Andre grunner til at noen får mer uttalt sykdom kan være større eksponering for toksiner. Det er også spekulert i om tilstanden er mer fremskreden på tidspunkt for diagnose hos hundene som utvikler mer omfattende nyresvikt, da det er kjent at tidlig behandling er fordelaktig (14). Det er i imidlertid ikke kjent for forfatterne at det er gjort noen studier på dette, men det hadde vært interessant å undersøke.

### **Ervervet Fanconi syndrom forbundet med "jerky treats"**

Siden 2007 har det blitt sett et økende antall rapporterte tilfeller av EFS, antatt å ha sammenheng med inntak av "jerky treats" fra Kina. Amerikanske myndigheter (US Food And Drug Administration (US FDA)) har siden dette undersøkt sykdomstilstanden og forsøkt å avdekke hvilken etiologisk komponent som kan være årsaken. Det er funnet assosiasjon med godbiter laget av and, søtpotet og kylling fra Kina, men årsaken er ikke identifisert (20). Flere andre deler av verden har også rapportert om økt forekomst av godbitassosiert EFS, blant annet i Australia (22, 25, 43), Asia (23, 27) og Europa (1, 24, 69), i tillegg til USA (4, 14). Fra 2015 til 2018 mistenkte man en økning av sykdomstilfeller med EFS i Norge. I forbindelse med dette ble det utført en studie der man så en tredobling av antall tilfeller med EFS, og det ble kartlagt at omlag 90 % av hundene hadde hatt inntak av "jerky treats". En sikker årsak til sykdomsutviklingen er heller ikke her funnet (28).

Flere studier og rapporter indikerer at seponering av "jerky treats" alene har ført til at hunder går i remisjon, selv om det ennå ikke er funnet en spesifikk komponent i disse godbitene som utløser sykdomstilstanden (1, 4, 20, 22-24, 27, 28). Dersom man ser nærmere på studien til

Thompson hvor det inngår 108 australske hunder som har hatt EFS mellom 2007-2008 beskrives det at den viktigste behandlingen er å finne og fjerne underliggende årsaker. Av hundene som fikk behandling ble det sett remisjon hos 32 % ved kun å fjerne "jerky treats". Det ble hos 67 % av hundene i tillegg satt inn annen behandling i form av ulike tilskudd før kliniske tegn opphørte. Studien viser også stor variasjon når det gjelder hvor lenge hundene hadde fått "jerky treats" før kliniske symptomer oppstod. Varigheten varierte fra 0.3 uker til 78 uker. Det kan dermed tenkes at det er store individuelle variasjoner når det gjelder sårbarhet, men også mengder godbit per kg som er spist, og merker eller batcher kan variere (22).

Funn fra studiene nevnt ovenfor tyder på at en stor andel hunder går i remisjon etter seponering av "jerky treats". Det er dermed sannsynlig at dette er representativt for hundepopulasjonen. Det kan tenkes at flere av hundene i vårt studieutvalg har hatt en godbitassosiert EFS, men da det ikke er funnet noen etiologisk komponent kan det ikke sies med sikkerhet.

## **Begrensninger**

### **Antall hunder i studieutvalget**

Studieutvalget består av 45 hunder, noe som er et lavt antall for å kunne si noe om generaliserbarheten, og som derfor raskt vil kunne gi misvisende resultater. Et større studieutvalg kunne gitt sterkere resultater, men for å få til dette må man la studien gå over veldig mange år da sykdomstilstanden er sjelden. Dersom studien går over veldig mange år vil trolig diagnostikk, kunnskap om behandling og medikamenter forandres og forbedres. Da vil man risikere at hundene i undersøkelsen ikke har vært utsatt for samme regime.

Det kan være forbundet feilkilder ved studieutvalget da dette er basert på hunder registrert i NREFS. Kriterier for å inkluderes i NREFS er en diagnose med EFS basert på normoglykemisk glukosuri. Hunder av rasen basenji ble ekskludert, da de har en medfødt variant av samme sykdomstilstand. For at hunder skulle bli registrert i NREFS var vi avhengig av at eksterne veterinærer meldte inn tilfeller av sykdommen. Man kan regne med at det er underrapportering av sykdomstilfeller, da er en del faktorer spiller inn, blant annet formidling av behov for registrering, om ekstern veterinær har tid til innmelding og om de ser nytten av studien.

### **Ressursbegrensninger**

I studieutvalget er det svært varierende hvor mye oppfølging hver enkelt hund har fått. Noen hunder har blitt fulgt opp jevnlig av veterinær, mens andre hunder har totalt fraværende oppfølging. Derfor ville materialet til oppfølgingsstudien vært optimalisert dersom alle hundene hadde fulgt en spesiell oppfølgingsplan. Det burde helst vært utført hos samme veterinær, da dette ville minimert objektive vurderinger og variasjoner i tilgjengelig

informasjon. Dette er dog svært ressurskrevende da det er knyttet til geografiske og store økonomiske begrensninger.

### **Hukommelsesskjevhet**

Studien er basert på en spørreundersøkelse blant eiere, om hundenes sykdomstilstand tilbake i tid. Den tidligste diagnosen i NREFS er fra 2015. Slike retrospektive studier har en begrensning da det kan være feilkilder knyttet til det å huske tilbake i tid.

Undersøkelsen er i tillegg basert på objektive vurderinger. Eiere vil kunne ha ulik oppfatning av hundenes sykdomstilstand, blant annet når det kommer til vurdering av om hunden er frisk eller syk, kliniske tegn og progresjon av sykdom. Det kan dermed tenkes at det er feilkilder knyttet til verdiene innsamlet, da eiere ikke nødvendigvis husker nøyaktige datoer for sykdomsstart, stilt diagnose og friskmelding. Av den grunn har vi valgt å ha store kategorier i undersøkelsen, for å redusere feilmarginen. Likevel kunne smalere kategorier gitt mer spesifikk informasjon om sykdomsvarighet, da det er stor forskjell på å være syk i en måned kontra seks måneder. Kategorien "under en måned" kommer ikke tydelig fram i spørreskjema, men dette kunne vært interessant informasjon.

Det var på bakgrunn av informasjon fra eier oppgitt hvilke dyreklinikker som var brukt under diagnostisering og oppfølging av hunden. I denne sammenheng kan det ha oppstått misforståelser og/eller feilopplysninger angående klinikk. Det er også mulig at enkelte klinikker ikke har blitt oppgitt til tross for at oppfølging er utført der.



## **Datagrunnlag**

Spørreskjemaet baserte seg på friske hunder eller hunder som fortsatt viste tegn på EFS. Informasjon om hunder som var avlivet enten som følge av EFS eller andre årsaker ble notert som tilleggsinformasjon. Der opplysninger fra eier ikke var tilstrekkelig ble informasjon opphentet fra journaldata. Enkelte journaler inneholdt ikke alle opplysninger som var nødvendig for studien. Dette er grunnen til at vi noen steder har ukjente verdier i resultatdelen. Når det gjelder friskmeldte hunder ga spørreskjema en god oversikt, men det ble ikke lagt vekt på behandling av denne gruppen.

Ettersom hundene er fulgt opp hos ulike veterinærer i etterkant av diagnosen er det store variasjoner i oppfølgingsmaterialet. Det er ikke alle som har gjort oppfølgende blodprøver og urinprøver. Hos enkelte hunder har vi kun fått tilgang på journaler i en kort periode, mens informasjon fra nyere tid mangler. Noe journaldata kan derfor være tapt. Begrensninger settes dermed for sammenligningsgrunnlaget, i motsetning til om hundene hadde blitt fulgt opp jevnlig i perioden etter diagnosen ble satt.

Ønsket for spørreundersøkelsen var å gjøre intervjuer per telefon for å ha en muntlig dialog, da dette minimerer potensielle misforståelser. Det bidrar også til å få en høyere svarprosent. Telefonintervju ble utført hos 44 av 50 eiere. En person svarte på e-post på grunn av hørselshemming, og de resterende fem eierne var ikke mulig å nå hverken på telefon, SMS eller e-post. Dette vil si at vi har en høy svarprosent per telefon slik vi ønsket.

## **Generaliserbarhet**

Studien indikerer at en stor andel hunder går i remisjon kort tid etter å ha blitt diagnostisert med EFS. Dette samsvarer med funn gjort i resten av verden. Ettersom flere studier og rapporter peker i samme retning som vår, kan vi med større sikkerhet si at våre resultater, når det gjelder remisjon og friskmelding, kan overføres til studiepopulasjonen.

Funn relatert til komplikasjoner er noe mer usikre, da gruppen dette gjelder, og studieutvalget, er såpass begrenset at det er vanskelig å sikkert si noe om overførbarheten til resten av studiepopulasjonen. Det er få studier gjort på langtidsoppfølging av EFS, slik at sammenlikningsgrunnlaget er lite, og dermed generaliserbarheten svak.

## **Konklusjon**

Denne studien viser at over halvparten av hundene som utvikler EFS går i remisjon og blir friske fra sin sykdomstilstand. Hos de aller fleste skjer dette i løpet av seks måneder.

Omlag 15 % av hunder diagnostisert med EFS utvikler en langvarig sykdomstilstand, men holder seg tilsynelatende stabile eller har en gradvis bedring. Symptombildet kartlagt hos disse hundene er i henhold til hva som er beskrevet for tidligere stadier av sykdommen i annen litteratur. Disse kliniske tegnene inkluderer PU/PD, letargi, kvalme/oppkast, anoreksi og vekttap.

For i underkant av 20 % utvikles en så alvorlig sykdomstilstand at disse hundene avlives.

Av studieutvalget ble 13 % diagnostisert med AKI eller CKD.

En stor andel av hunder med EFS er tidligere angitt å ha en relativt bra prognose, noe som støttes av resultatene i denne studien. Dette kan forhåpentligvis hjelpe veterinærer i klinisk smådyrpraksis til å lettere kunne gi hunder diagnostisert med EFS en framtidsutsikt.

## **Takk til bidragsytene**

Vi ønsker å rette en stor takk til våre veiledere, Heidi Sjetne Lund og Anita Haug Haaland, for svært gode tilbakemeldinger og motiverende ord i hele perioden. Situasjonen endret seg brått denne våren, så derfor er vi ekstra takknemlige for at dere har vært løsningsorienterte og fleksible i den siste fasen av prosjektet! Det har vært veldig spennende og lærerikt å få jobbe sammen med dere og vi setter stor pris på engasjementet dere har vist gjennom arbeidet.

Vi ønsker også å takke alle eiere som har stilt opp og svart på spørreundersøkelsen, samt gitt tillatelse til å hente ut journaldata, som har bidratt med verdifull informasjon og stor hjelp i dette prosjektet.

Det er også mange klinikker og veterinærer i hele landet som har bidratt, så til slutt ønsker vi å rette en stor takk til alle som har stilt opp og vist interesse for prosjektet!

## Summary

*Title:* Long-term follow-up of dogs with acquired Fanconi syndrome in Norway

*Authors:* Celine Grongstad, Hanne Hedman and Eli Beate Sæther

*Supervisor:* Anita Haug Haaland and Heidi Sjetne Lund, Department of Companion  
Animal Clinical Sciences

Fanconi syndrome (FS) is a generalized proximal tubular defect that results in loss of several substances in abnormally large quantities through the urine. Typically, there is a loss of glucose, amino acid, lactate, bicarbonate, potassium and phosphorus. This results in normoglycemic glucosuria, and they may develop metabolic acidosis. Sporadic occurrences of FS are seen in a variety of breeds and as a result of different etiological backgrounds, such as toxins, medications and infections, referred to as acquired Fanconi syndrome (AFS). AFS has also been reported due to ingestion of "jerky treats".

In 2018 a national register of dogs with AFS was established. Results from a study in 2019, based on this register, revealed that 90 % of the dogs registered had a reported ingestion of "jerky treats" prior to the diagnosis.

The purpose of this study was to conduct a long-term follow-up of dogs diagnosed with AFS. In a total of 50 dogs from the national register, 45 dogs were included in the study. The study sample comprised 57.8 % (26/45) declared healthy and 42.2 % (19/45) had not recovered. Of those, which had recovered, as many as 80.8 % (21/26) did so within six months. Among all the dogs included 15.6 % (7/45) still showed clinical signs. The remaining 26.7 % (12/45) had

been euthanized, of which 17.8 % (8/45) as a result of AFS, and 8.9 % (4/45) due to other causes. As many as 13.3 % (6/45) of the dogs developed complications such as AKI or CKD.

## Referanser

1. Haaland AH, Anfinsen KP, Lund HJS, Hultman J, Moe L. Ervervet Fanconis syndrom hos hund. Norsk veterinærtidsskrift, 2018, Årg 130, nr 5, pp306-309. 2018.
2. Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders; 2010.
3. Yearley J.H HDD, Mealey K.L. . Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. J Am Vet Med Assoc. 2004;225(3):377-83.
4. Urs Giger AB, K. Mizukami, J. Slutsky, K. Raj, C.A. Fitzgerald, S. Strickland, A.C. Sewell. Update on Fanconi Syndrome and Cystinuria. 2015.
5. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, Kleta R, Warth R, Bockenbauer D. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(9):1456-60.
6. Kerl ME. Renal Tubular Diseases. Internal Medicine. 7th ed: Saunders. p. 2062-5.
7. Gonto S. Fanconi Renal Disease Management Protocol for Veterinarians. 2016.  
[Access date: 29.04.2020]. Available from:  
<http://www.rvwbasenjiclub.org/Gonto.Fanconi.Protocol.2016.pdf>.
8. Hechanova LA. Renal Tubular Acidosis: MSD Manual; 2019 [Updated Jan 2019; Access date: 2020 21.02]. Available from:  
<https://www.msdmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/renal-transport-abnormalities/renal-tubular-acidosis>.
9. Bovee KC. Fanconi Syndrome in Basenji Dogs Veterinary Information Network. 2003  
[Access date: 10-01-2020]. Available from:  
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=Generic&pId=8768&catId=18820&id=3850166>.

10. Reinert N.C. FDG. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016;18:1034–40.
11. Brown SA RP, Barsanti JA et al. . Fanconi syndrome and acute renal failure associated with gentamicin therapy in a dog. *J Am Animal Hospital Association*. 1986(22):635-40.
12. Bark H PR. Fanconi syndrome associated with amoxicillin therapy in the dog. *Canine Practice*. 1995(20):19-22.
13. Bruyette D. Approach to the Patient with Polyuria and Polydipsia. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. 2015.
14. Hooper AN, Roberts, B. K. Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2011;47(6):e178-87.
15. Lunn K. Clinical Manifestations of Leptospirosis in Dogs. *VIN ACVIM 2008*. 2008. [Access date: 08.05.2020]. Available from: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3865654&pid=11262&print=1>
16. Sykes JH, K; Lunn, KF; Moone; Stoddard RA; Goldstein RE. 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011;25(1):1-13.
17. Freeman LM BE, Keene BW, Hansen B. Fanconi's syndrome in a dog with primary hypoparathyroidism. *J Vet Internal Medicine*. 1994.
18. T.L. Hill EBB, T. Cecere, and S. Vaden. Concurrent Hepatic Copper Toxicosis and Fanconi's Syndrome in a Dog. *J Vet Internal Medicine*. 2008(22):219-22.



19. Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, Kruger JM. Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in 9 Labrador Retrievers with Copper-Associated Hepatitis (2006–2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013;27(3):491-9.
20. Administration USFaD. FDA Investigates Animal Illnesses Linked to Jerky Pet Treats 2018 [Access date: 13.04.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/outbreaks-and-advisories/fda-investigates-animal-illnesses-linked-jerky-pet-treats>.
21. Sheridan RM, J; Hafler, K. Determination of Six Illegal Antibiotics in Chicken Jerky Dog Treats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014(62):3690-6.
22. Thompson M, Fleeman L, Kessell A, Steenhard L, Foster S. Acquired proximal renal tubulopathy in dogs exposed to a common dried chicken treat: retrospective study of 108 cases (2007–2009). *Australian Veterinary Journal*. 2013;91(9):368-73.
23. Igase M, Baba K, Shimokawa Miyama T, Noguchi S, Mizuno T, Okuda M. Acquired Fanconi syndrome in a dog exposed to jerky treats in Japan. *J Vet Med Sci*. 2015;77(11):1507-10.
24. Carmichael N, Lee J, Giger U. Fanconi syndrome in dog in the UK. *The Veterinary record*. 2014;174:357-8.
25. Hooijberg EH, Furman E, Leidinger J, Brandstetter D, Hochleitner C, Sewell AC, et al. Transient renal Fanconi syndrome in a Chihuahua exposed to Chinese chicken jerky treats. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2015;43(3):188-92.
26. Major A, Schweighauser A, Hinden SE, Francey T. Transient Fanconi syndrome with severe polyuria and polydipsia in a 4-year old Shih Tzu fed chicken jerky treats. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2014;156(12):593-8.
27. Yabuki A, Iwanaga T, Giger U, Sawa M, Kohyama M, Yamato O. Acquired Fanconi syndrome in two dogs following long-term consumption of pet jerky treats in Japan: case report. *J Vet Med Sci*. 2017;79(5):818-21.

28. Hylin I. RMSM, Tøien S. En deskriptiv studie av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i tidsperioden 2005 til 2019: Norges miljø- og biovitenskapelige universitet; 2019.
29. Sjaastad ØV. SO, Hove K. Physiology of Domestic Animals. 2nd ed 2010. Page: 526-527, 466-516.
30. Blaine JC, M.; Levi, M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7).
31. Barac-Nieto M. Lactate-sodium cotransport in rat renal brush border membranes. Am J Physiol. 1980;5(239):496-506.
32. Murer H. B-NM, Ullrich K.J., Kinne R. Renal Transport of Lactate. Springer, Berlin, Heidelberg. 1981.
33. Justin D. Thomason JPH. Polyuria and Polydipsia. Small Animal Medical Diagnosis. 3rd ed: Wiley-Blackwell; 2009. p. 36-42.
34. Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. Delaware Valley Academy of Veterinary Medicine. 2007.
35. Sharman M, Seth M, Lam A, Kent A, Smith V, Carmichael N. Acquired Fanconi-like syndrome cases associated with dried chicken and duck meat ingestion. Veterinary Record. 2016;178(8):196-.
36. Gonto S. Fanconi Disease Management Protocol for Veterinarians. 2003. [Access date: 08.12.2019]. Available from:  
<https://www.basenji.org/ClubDocs/fanconiprotocol2003.pdf>
37. Bovee KC, Joyce T, Blazer-Yost B, Goldschmidt MS, Segal S. Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. J Am Vet Med Assoc. 1979;174(10):1094-9.

38. Hooper AN, Roberts BK. Fanconi Syndrome in Four Non–Basenji Dogs Exposed to Chicken Jerky Treats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2011;47(6):e178-e87.
39. Hostutler RA, DiBartola SP, Eaton KA. Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *JAVMA*. 2004;224(10):1611-4, 05.
40. Lori S. Waddell D, Diplomate ACVECC. *The Practitioner’s Acid–Base Primer - – Obtaining & Interpreting Blood Gases. Today’s Veterinary Practice (TVP)*.
41. Nelson RW CC. *Small Animal Internal Medicine*. 5th ed2014.
42. Plunkett SJ. *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian*. 3rd ed: Saunders Elsevier; 2013.
43. Lau E. Fanconi-like cases continue in Australia - Company recalls chicken treats made in China. *VIN News Service*. 2008.
44. Downing R. Fanconi Syndrome in Dogs. 2016. [Access date: 20.02.2020]. Available from: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/fanconi-syndrome-in-dogs>.
45. McEWAN NA, MACARTNEY L. Fanconi's syndrome in a Yorkshire Terrier. *Journal of Small Animal Practice*. 1987;28(8):737-42.
46. Laboklin. Urinalysis. [Access date: 14.03.2020]. Available from: <https://laboklin.com/en/products/clinical-pathology/urinalysis/>.
47. Laboklin. Fanconi Screening\* [Access date: 11.02.2020]. Available from: [https://laboklin.com/index.php?id=264&offer=10952&L=0&no\\_cache=1](https://laboklin.com/index.php?id=264&offer=10952&L=0&no_cache=1).
48. Laboklin. COLA Test [Access date: 14.03.2020]. Available from: <https://laboklin.com/en/products/detail/cola-test-1/?r=1%2C122%2C270%2C127&cHash=f95d16bc1df1ecf6d5b64a1702060738>.
49. PennGen UoP-. Metabolic, Fanconi, and Cystinuria Testing [Access date: 14.03.2020]. Available from: <https://www.vet.upenn.edu/research/academic->

[departments/clinical-sciences-advanced-medicine/research-labs-centers/penngen/instructions-resources/metabolic-fanconi-cystinuria-testing.](https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/tests-and-services/#directory)

50. IDEXX Laboratories I. Fanconi Syndrome Screen (3383) [Access date: 15.03.2020].

Available from: <https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/tests-and-services/#directory>.

51. IRIS. Grading og acute kidney injury 2016 [Access date: 27.01.2020]. Available from:

[http://www.iris-kidney.com/pdf/4\\_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf).

52. Bartges JW. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. Vet Clin Small Anim. 2012;42:669.

53. Polzin DJ. How I Treat Uremic Crises in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease 2009 [Access date: 01.02.2020]. Available from:

<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&catId=33328&id=4252601>.

54. Francey T. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. 2015 [Access date: 12.04.2020].

Available from:

<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7259355&pid=14365&print=1>

55. IRIS. IRIS Staging of CKD 2019 [Access date: 27.01.2020]. Available from:

[http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf).

56. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, et al. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2015;29(4):1036-44.

57. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function

Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

2014;28(6):1676-83.

58. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016;30(3):794-802.

59. O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013;27(4):814-21.

60. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018;32(6):1803-22.

61. Geigy CA, Schweighauser A, Doherr M, Francey T. Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate.(Report). *Journal of Small Animal Practice*. 2011;52(7):340.

62. Australia AM. *Pets in Australia: A national survey of pets and people*. Newgate Research; 2019. Report No.: 978-0-646-96418-8.

63. Council ANK. Australian National Kennel Council limited national animal registration analysis 2010-2019 2019 [Access date: 08.05.2020]. Available from: <http://ankc.org.au/AboutUs/?id=1206>.

64. Club TK. Breed registration statistics - Top twenty breeds in registration order for the years 2018 and 2019. 2020 [Access date: 08.05.2020]. Available from: <https://www.thekennelclub.org.uk/registration/breed-registration-statistics/>.

65. Club TAK. 2018 Most Popular Dog Breeds 2018 [Access date: 08.05.2020]. Available from: [https://www.akc.org/most-popular-breeds/2018-full-list/?fbclid=IwAR0s0M375ACSeCGsjb\\_XRc\\_CsQ0p\\_p2I7WOLL0WUwARL1VQahntapCZ3ROg](https://www.akc.org/most-popular-breeds/2018-full-list/?fbclid=IwAR0s0M375ACSeCGsjb_XRc_CsQ0p_p2I7WOLL0WUwARL1VQahntapCZ3ROg).
66. D.G.O'Neill DBC, P.D.McGreevy, P.C.Thomson, D.C.Brodbeck. Longevity and mortality of owned dogs in England. The Veterinary Journal. 2013;198(3):638-43.
67. P.L. D. Changes in body weight: weight loss and obesity Small animal medical diagnosis. 3 ed 2009. p. 68-74.
68. Williams K, Ward, E. Abnormal Weight Loss in Dogs [Access date: 08.05.2020]. Available from: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/weight-loss-abnormal-in-dogs>
69. Candellone A. RG, Meineri G. "Fiocco" e la sua sindrome di Fanconi transitoria secondaria al consumo di stuzzichini per cani a base di carne di pollo essiccata. Aivpa journal. 2017;/3/2017:23-8.

# Vedlegg

## Vedlegg 1: Spørreskjema

### DEL 1 – FRISK ELLER FORTSATT KLINISKE TEGN PÅ ERVERVET FANCONI SYNDROM

1. Oppfattes hunden din som frisk nå?

- Ja
- Nei

1.1 Hvis ja – hvor lenge var hunden syk?

- 1-6 mnd
- 7-12 mnd
- >12 mnd

1.2 Hvis ja – hva er status som frisk basert på?

- Eiers oppfatning
- Ansvarlig veterinær (Hentet info fra journaler)
- Gjentatt Fanconi syndrom-screening (Hentet info fra journaler)

### DEL 2 – OPPLYSNINGER OM HUNDER MED VEDVARENDE KLINISKE TEGN PÅ EFS

2.1 Hvilke kliniske tegn viser hunden fremdeles?

- Økt urinering (PU)
- Økt drikkelyst (PD)
- Nedsatt appetitt
- Slapphet
- Vekttap
- Kvalme
- Oppkast
- Annet

2.2 Er hundens tilstand

- Gradvis bedring
- Stabil
- Forverring

2.3 Har hunden fått komplikasjoner til EFS? (Hentes ut fra journalinformasjon, IRIS stage)

- Konisk nyresvikt (CKD)
- Akutt nyresvikt (AKI)

2.4 Mottar hunden din behandling for sin EFS sykdom;

- Nei
- Ja, hvilke:

2.5 Dersom det skulle bli relevant for oss, har vi din tillatelse til å hente ut din hunds journal fra veterinæren dere har vært hos?

Ja

Nei

2.6 Hvis ja – hvilke(n) klinikk(er):



## **Vedlegg 2: Skript – telefonsamtale med eiere**

Hei, mitt navn er \_\_\_\_\_

Jeg ringer fra NMBU Veterinærhøgskolen i forbindelse med en fordypningsoppgave om Fanconi Syndrom hos hund.

Hunden din ble registrert i et nasjonalt register som ble opprettet i forbindelse med at man så den økte forekomsten av sykdommen i 2017 og 2018. Det vi ønsker å undersøke nå er hvordan det går med disse hundene i dag.

Har du tid til at jeg stiller deg noen spørsmål, det tar kun få minutter.

*Vedlegg 1: Spørreundersøkelse*

Tusen takk for at du tok deg tid til å svare på disse spørsmålene!

### **Vedlegg 3: E-post til eiere i forbindelse med spørreundersøkelsen**

Hei.

For om lag 2 år siden oppstod det en mistanke om en betydelig økning i forekomsten av nyresykdommen ervervet Fanconi syndrom hos hunder i Norge. I den forbindelse ble det opprettet et nasjonalt register hvor hunder med diagnosen ble registrert. Denne informasjonen ble brukt i et forskningsprosjekt med hensikt å kartlegge forekomsten av sykdommen hos hundene i Norge. Nå ønsker vi å få en oversikt over sykdomsutviklingen hos disse hundene 1-2 år etter diagnosen ble stilt. Det er i forbindelse med dette arbeidet at vi har forsøkt å kontakte deg/dere på telefon. Vi håper du har mulighet til å sette av litt tid til å svare på noen få spørsmål til undersøkelsen i nærmeste fremtid. Send en mail til [celine.grongstad@nmbu.no](mailto:celine.grongstad@nmbu.no) med et tidspunkt det passer at vi ringer deg!

Mvh

Veterinærstudenter Hanne Hedman, Eli Beate Sæther og Celine Grongstad

#### **Vedlegg 4: SMS til eiere i forbindelse med spørreundersøkelsen**

Hei.

Vi har forsøkt å kontakte deg i forbindelse med Fanconi-prosjektet ved Veterinærhøgskolen. Send en mail til [celine.grongstad@nmbu.no](mailto:celine.grongstad@nmbu.no) med et tidspunkt det passer at vi ringer deg, dersom du er villig til å bidra. Ta også kontakt om du har spørsmål om prosjektet, vi videreformidler disse til våre veiledere Heidi Sjetne Lund og Anita Haug Haaland ved Seksjon for smådysykdommer, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, Veterinærhøgskolen, NMBU.

Mvh

Veterinærstudenter Eli Beate Sæther, Hanne Hedman og Celine Grongstad

## **Vedlegg 5: Skript – telefonsamtale med eksterne klinikker**

Hei, mitt navn er \_\_\_\_\_, og jeg ringer fra NMBU Veterinærhøgskolen.

Jeg ringer forbindelse med en fordypningsoppgave om Fanconi Syndrom hos hund. Det er laget et nasjonalt register for hunder med denne sykdommen og nå har vi et prosjekt hvor vi gjør en langtidsoppfølging på disse hundene. Derfor har vi vært i kontakt med eierne og gjort en spørreundersøkelse over telefon. Da har vi samtidig fått tillatelse fra eier til å hente ut journalinformasjon hos klinikker de har brukt, og dere er en av disse.

Dette gjelder eier \_\_\_\_\_ med hund \_\_\_\_\_.

Send gjerne journalen på mail til vår veileder [heidi.sjetne.lund@nmbu.no](mailto:heidi.sjetne.lund@nmbu.no)

Tusen takk for hjelpen!



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)