



Fordypningsoppgave 2021

Differensiering hest

## **En retrospektiv studie av 48 føll med septisk artritt/osteomyelitt behandlet på NMBU og Bjerke Dyrehospital**

A retrospective study of 48 foals with septic arthritis and osteomyelitis treated at NMBU and Bjerke animal hospital

Alexander Lien og Gunnar Trovåg  
Kull 2016

Veileder: Bjørn Wormstrand

NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sport og familiedyrmedisin  
Dyresykehuset Hest

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

## Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	<b>6</b>
Bakgrunn .....	6
Formål .....	6
Materiale og metoder .....	6
Resultater.....	6
Konklusjon .....	7
Definisjoner og forkortelser .....	7
<b>Introduksjon</b> .....	<b>8</b>
Anatomi .....	8
Beinvekst og utvikling .....	9
Septisk artritt og septisk osteomyelitt .....	10
Definisjoner.....	10
Generelt .....	10
Patofysiologi.....	10
Bakteriekolonisering i ledd – teorier .....	12
Inflammasjonen i leddet .....	12
Etiologi .....	13
Kliniske tegn .....	13
Diagnose.....	14
Klinisk undersøkelse .....	14
Leddvæske.....	14
Blodprøver.....	15

Bildedagnostikk.....	17
Behandling .....	19
Generelt om antibiotika.....	19
Tidsavhengige og konsentrasjonsavhengige antibiotika .....	20
Aktuelle antibiotika.....	20
Systemisk antibiotika .....	21
Lokal behandling med antibiotika.....	22
Skylling av ledd.....	22
Smertelindring .....	24
Hyaluronsyre .....	25
Fysioterapi.....	25
Vurdering av respons på behandling .....	25
Prognose .....	26
Prognose for korttidsoverlevelse .....	26
Langtidsoverlevelse og atletisk prognose .....	27
<b>Mål for oppgaven .....</b>	<b>27</b>
<b>Materiale og metoder .....</b>	<b>27</b>
Studiedesign .....	27
Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier for studiepopulasjonen: .....	28
Innsamlingsprosessen.....	28
Variabler.....	29
Statistisk analyse .....	31
<b>Resultater .....</b>	<b>32</b>

Studieutvalget.....	32
Lokalisasjon av infeksjoner.....	34
Tilleggs-diagnoser.....	34
Varighet hospitalisering .....	35
Laboratorieresultater .....	35
Dyrkning fra synovialvæsken.....	36
Diagnostikk .....	36
Behandling .....	37
Antibiotika type og administrasjonsmåter.....	37
Prosedyrer.....	38
Behandling ved NMBU.....	38
Behandling ved Bjerke .....	38
Kontinuerlige og binominale variabler .....	39
<b>Diskusjon.....</b>	<b>42</b>
Overlevelse.....	42
Andre septiske diagnoser .....	42
Antall lesjoner/Antall ledd .....	43
SAA og andre inflammasjonsparametere.....	43
Osteomyelitt .....	44
Varighet symptomer før hospitalisering.....	44
Leddvæskeparametere .....	44
Totalprotein .....	44
Cytologi.....	45
Alder.....	45

Dyrkning.....	45
Varighet hospitalisering .....	46
Glukose.....	47
Feber.....	47
Langtidsoverlevelse/ Atletisk prognose .....	47
Andre betraktninger.....	48
Diagnostikk og behandling på klinikkene.....	48
Feltbehandling/klinikkbehandling.....	49
Studiens validitet.....	50
Begrensninger og styrker .....	50
Ekstern validitet.....	51
<b>Konklusjon.....</b>	<b>52</b>
<b>Takk til bidragsyttere.....</b>	<b>53</b>
<b>Referanser .....</b>	<b>55</b>

## Sammendrag

- Tittel:* En retrospektiv studie av føll med septisk artritt/osteomyelitt behandlet på NMBU og Bjerke dyrehospital
- Forfattere:* Alexander Lien og Gunnar Trovåg
- Veileder:* Bjørn Wormstrand, Norges Miljø og Biovitenskapelige Universitet, Institutt for Sports- og familiedyrmedisin, Dyresykehuset hest.

### Bakgrunn

Det finnes ingen publiserte studier på føll med septisk artritt/septisk osteomyelitt i Norge og kun én i Skandinavia. Derfor vil mer forskning på dette området være nyttig for klinikere, som hjelp til beslutninger om behandling og informasjon til eier om prognose og omfang på behandling.

### Formål

Beskrive overlevelse, diagnostikk og behandling. Forsøke å finne faktorer knyttet til overlevelse.

### Materiale og metoder

Retrospektiv case serie. Data fra journaler til 48 føll hospitalisert og behandlet for septisk artritt/septisk osteomyelitt ved NMBU–Dyresykehuset Hest og Bjerke Dyrehospital i årene 2006-2021 ble samlet inn. Analyser ble gjort for å finne prognostiske kliniske parametere.

### Resultater

Av de 48 føllene overlevde 38. Halvparten (17 av 34) av føllene hadde positivt dyrknings svar og av disse var omtrent halvparten (8 av 17) grampositive. Føllene hadde i median 1,4 ledd affisert. Negativt for overlevelsen var andre septiske diagnoser, flere lesjoner (ledd og osteomyelitt lesjoner summert) og flere ledd affisert.

Største svakheter: Retrospektivt studiedesign med begrenset utvalg føll.

## Konklusjon

Overlevelse for føll med septisk artritt/osteomyelitt hospitalisert i Norge er antagelig minst like god som i andre deler av verden. Føllene får lignende behandling og gjennomgår tilsvarende diagnostikk som funnet i studier gjennomført i andre land. Det er mulig at antall lesjoner er et godt mål for alvorlighetsgrad og prognose, bildediagnostikk er antagelig så nyttig i denne sammenhengen at det bør gjøres i alle tilfeller.

## Definisjoner og forkortelser

<b>NMBU</b>	Norges miljø og biovitenskapelige universitet
<b>NMBU</b>	Dyresykehuset Hest, tidligere hesteklinikken veterinærhøyskolen
<b>Bjerke</b>	Bjerke dyrehospital
<b>OM</b>	Osteomyelitt
<b>SAA</b>	Serum amyloid A
<b>KNS</b>	Koagulase-negative stafylokokker
<b>SNAP</b>	Enzyme-linked immusorbent assay (ELISA) test utviklet av Idexx under navnet SNAP. SNAP Foal IgG test.
<b>OCD</b>	Osteochondrosis dissecans
<b>HIE</b>	Hypoksisk ischemisk encefalopati

# Introduksjon

## Anatomi

Oppgaven handler om septisk artritt og osteomyelitt, og derfor er det naturlig å trekke frem en enkel oversikt over relevant anatomi:

Ledd kan deles inn i bruskledd, fibrøse ledd og synoviale ledd. Synoviale ledd er mest relevant for denne oppgaven. I et diartrodialt ledd, som alltid også er et synovialt ledd, finnes to ender av knokler kledd med leddbrusk. De to endene er omsluttet av en leddkapsel som danner et lukket hulrom. Dette hulrommet er fylt med synovium- leddvæsken, bestående av hyaluronsyre og et lavt antall celler. Leddvæsken blir produsert av synoviocyttene som kler innsiden av leddkapselen (Dyce et al., 2010).

De lange rørknoklene er organisert med en cortex som er kompakt, og bygget opp av tynne lameller arrangert i lag på lag rundt sentrale kanaler med blodkar. I sentrum av de lange rørknoklene er det en marghule fylt av beinmarg, og innsiden av cortexen er ujevn. Mot enden av knoklene er det spongiøst beinvev som danner et tredimensjonalt nettverk.

Periost, en fibrøs membran, dekker hele utsiden av knokkelen bortsett fra det som er dekket av leddbrusk. Periost spiller en rolle under utviklingen av knokkelen og har regenerative egenskaper ved skade på knoklene.

De lange rørknoklene deles inn i epifyse, metafyse og diafyse. Sentralt i knokkelen er diafysen. Mot hver ende kommer så metafysen, fysen og epifysen. Fysen eller vekstplaten er skiveformet, og der den endokondrale forbeiningen skjer og bruskceller blir til beinvev. Dette er knokkelens lengdevekst og foregår kun i retning metafysen. Epifysen har egne forbeiningssenter som er sfæriske/runde. Det er forbeiningen i epifysen som er utgangspunktet for utformingen av leddflatene.

Beinvevet mottar mellom fem og ti prosent av kroppens minuttvolum. Blodforsyningen til knokkelen består av særlig én stor arterie som går inn sentralt i diafysen, og deler seg i grener som senere når helt til metafysen og anastomoserer med blodkar som kommer separat inn i

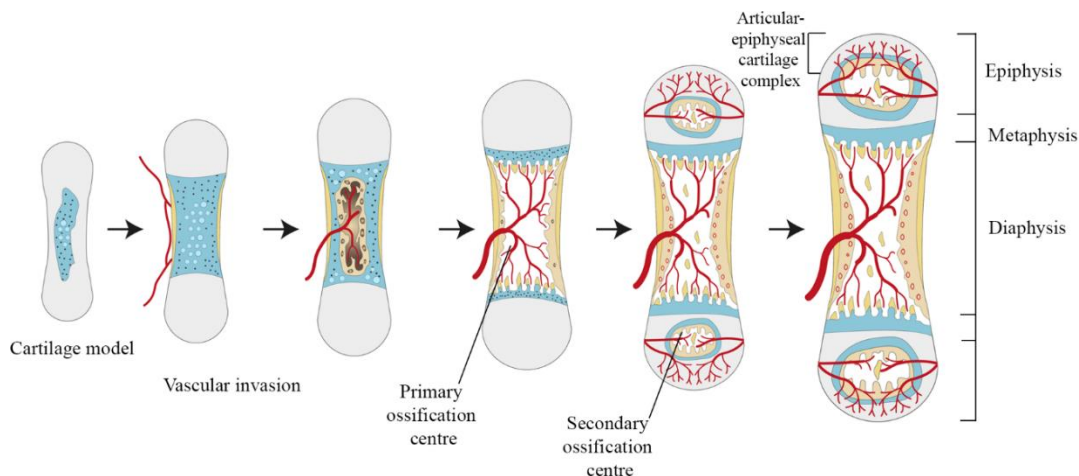


epifysen. Voksne individer har en mer adskilt blodforsyning til epifysen og metafysen, i motsetning til føll som har transfyseale blodkar.

(Dyce et al., 2010)

## Beinvekst og utvikling

Utvikling av den lange rørknokkelen begynner i fosterlivet som en bruskmøll med opphav i mesenchymale celler. Forbeiningen av denne, eller mer korrekt utskifting fra bruskev til beinvev, starter midt på knokkelen i diafysen. Beinceller med opphav i den perichondrale membranen (forløper til periost), legges ned i bruskmølleren. På denne måten dannes et «bone collar», en ring av nydannet beinvev på bruskmølleren som brer seg mot begge ender. I sentrum av diafysen oppstår det primære forbeiningssenteret ved at bruskceller gjennomgår en degenerativ prosess, og en tredimensjonal form dannes av cellenes kalsifiserte matrix. Osteoblaster og chondroklaster kommer inn i dette området via den store sentrale arterien som nå penetrerer beinringen rundt. Osteblastene danner et sammenhengende område med primærbein rundt matrixen fra de døde bruskcellerne som chondroklasterne nå bryter ned. Det primære forbeiningssenteret sørger nå for forbeining av bruskmølleren. I epifysene oppstår liknende forbeiningssenter ved innvekst av blodkar her. Senere vil bruskceller bare finnes i vekstplaten/fysen/epifysealplaten, i epifyseale forbeiningssenter, og på epifysens overflate mot leddet- leddbrusken. Figur 1 viser en illustrasjon av knokkelens utvikling. (Hyttel et al., 2009)



Figur 1, Bildet viser utviklingen av lange rørknokler. Til venstre i bilde vises en tidlig start i utviklingen av beinvev, mesenchymale celler er blitt differensiert til chondrocytter og lagd en bruskmøll. I sentrum vil chondrocyttene hypertrofere. Videre starter invasjonen av blodkar inn i diafysen. Denne invasjonen fører til dannelsen av primære ossifikasjonssentre. Videre vil epifysen bli vaskularisert gjennom invasjon og danne sekundære ossifikasjonssentre. Siste illustrasjonen til høyre viser anatomen til en knokkel hos et ungt føll. (Illustrasjon av Susanna Bateman). Brukt med tillatelse fra Bjørn Wormstrand (Wormstrand et al., 2019).

## **Septisk artritt og septisk osteomyelitt**

### **Definisjoner**

Septisk, «i relasjon til sepsis»: sepsis defineres som «tilstedeværelsen av patologiske mikroorganismer eller deres toksiner i blod eller andre vev eller tilstanden assosiert med en slik tilstedeværelse».

Artritt er en inflammasjon i et ledd og kan være aseptisk eller septisk.

Osteomyelitt er en inflammasjon i bein og beinmargen. Den kan være lokalisert eller generalisert, ofte på grunn av infeksjon (Studdert et al., 2012). Osteomyelitt i denne oppgaven vil i alle tilfeller dreie seg om septisk osteomyelitt.

### **Generelt**

Septisk artritt hos føll har tidligere hatt en prevalens på rundt én prosent (Platt, 1977), men har i dag antagelig en noe lavere prevalens (Annear et al., 2011). Sann prevalens er vanskelig å finne, blant 585 føll hospitalisert i Sverige og Danmark hadde 80 (14 prosent) fylling i ledd (Lindegaard et al., 2020). Sykdommen er vanligst på føll under tre måneder. Tibiotarsalledet og femoropatellar/femorotibialledet er de vanligste leddene hvor septisk artritt forekommer, men i prinsipp kan det forekomme i alle synoviale hulrom (O'Brien et al., 2021a, Hepworth-Warren et al., 2015). I motsetning til hos voksne hester vil septisk artritt/osteomyelitt oftere være av hematogen opprinnelse, men de kan også ha septisk artritt med traumatisk eller iatrogen opprinnelse (Lindegaard et al., 2020).

### **Patofysiologi**

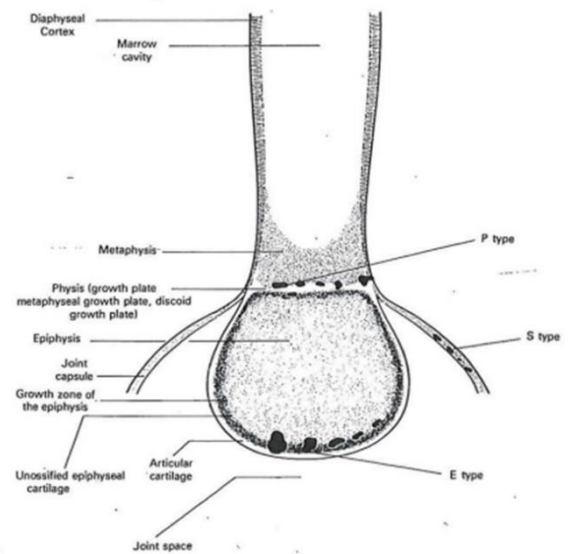
I om lag halvparten (53%) av tilfeller hvor føll blir hospitalisert med septisk artritt, påvises også osteomyelitt (O'Brien et al., 2021a). Septisk artritt på føll er nært knyttet til osteomyelitt (Annear et al., 2011), patogenesen er hos mennesker blitt beskrevet i sammenheng som ett sykdomskompleks (Alderson et al., 1986). Føll med osteomyelitt hadde i en studie også septisk artritt i 70,4% av tilfellene (Neil et al., 2010).

Firth delte i 1985 føllene med septisk artritt inn i grupper (Figur 2):

- S-type: Typisk føll på noen dager eller yngre. Ofte flere ledd affisert med purulent artritt. Høy WBC i leddvæsken og ofte dyrkningspositive med gramnegative bakterier. Obduksjonsfunn er ofte tegn på systemisk sepsis, men makroskopiske funn på leddbrusk eller subchondralt beinvev er uvanlig.
- E-type. Ofte eldre føll enn S-type, med den samme kliniske manifestasjonen. På disse er osteomyelitt i epifysen synlig på røntgen som områder med oppklaring, eller blir påvist som makroskopiske funn av purulent osteomyelitt ved obduksjon. Tidligste synlige lesjoner er ofte i området der subchondralt beinvev møter leddbrusken.
- P-type. Eldre føll (gjennomsnittlig 38 dager). Ofte er kun ett ledd/en knokkel affisert. Mindre uttalt leddfylling, ofte dyrknings negativ og mindre uttale forandringer på leddvæsken. Føllene viser smerte ved palpasjon av fysisen og det kan forekomme mild hevelse her. Disse føllene har synlige lesjoner på røntgen/obduksjon i metafysen og/eller epifysen. Utbredelsen av lesjoner varierer, men omfatter ofte fysisen.
- T-type- Osteomyelitt i cuboidale knokler i tarsus og carpus. (1985)

(Firth, 1983b)

Yngre føll er utsatt for osteomyelitt i proksimale og distale deler av ekstremitetene, mens eldre føll oftere får lesjoner i proksimale deler slik som distale tibia og distale femur (Wormstrand et al., 2019). Lesjonene blir oftest funnet i overgangen mellom vekstbrusk og bein (Firth, 1983b). Det er vist ved histologiske undersøkelser av friske føll at vekstbrusks blodkar under føllets vekstperiode har opphav i knokkel og krysser over til vekstbrusken i ossifikasjonsfronten. Disse blodkarenes utvikling og mikroanatomiske forklare anatomisk distribusjon av lesjoner av osteomyelitt som tidligere er blitt beskrevet (Wormstrand et al., 2019).



Figur 2. Illustrasjon som viser lokalisasjon av forskjellige typer septiske fokus i eller rundt et ledd hos føll. Fra (Firth, 1983)

### **Bakteriekolonisering i ledd – teorier**

En akseptert «sannhet» innenfor etableringen av septisk artritt hos unge dyr er teorien om «slow blood flow». Teorien har til hensikt å forklare hvordan bakterier passerer fra blodbanen inn til leddet. Teorien går ut på at det blir lav hastighet på blodet som passerer kapillærene i synovialmembranen, som så fører til økt mulighet for adheranse og invasjon ut av blodkaret, og inn i leddhulen (Firth, 1983a, Glass and Watts, 2017). Et problem med denne teorien er at endotelet vil være intakt og skal derfor ikke gi mulighet for bakterier å adhere og invadere inn i leddhulen.

Andre faktorer kan også tenkes å påvirke bakterie adheringen og invasjonen. En teori er at det hos innvoksende kar og kar som er chondrifiserende vil dannes åpninger i endotelet. Dette vil teoretisk kunne la bakteriene komme i kontakt med bruskmatriksen og adhere seg (Wormstrand et al., 2019). Dette er en sannsynlig teori, men som ikke er blitt bekreftet.

### **Inflammasjonen i leddet**

Bakteriene kommer oftest til synovial-membranen og over til leddet via en bakteriemi. Det er også mulig at en infeksjon fra et lokalt septisk fokus i knokkel eller periartikulært/nærliggende synovialt hulrom kan spres over til et ledd. Her stimulerer bakteriene til en akutt inflammasjon med hyperemi og ødem i synovialmembranen. Polymorfnukleære nøytrofile infiltrerer leddvæsken som vanligvis er cellefattig. Cytokiner bidrar til sirkulatoriske forandringer og rekruttering av nøytrofile. Leddvæsken endrer viskositet på grunn av disse sirkulatoriske forandringene, den blir tynnere og proteiner lekker ut fra blod til leddvæske på grunn av økt permeabilitet. Leddfyllingen og endringen i leddvæsken vil være skadelig for leddbrusken og subkondralt beinvev. Kombinasjonen av nedsatt ernæring til leddbrusk fra blodet via leddvæsken som nå er fortynnet, og vevstoksiske cytokiner i leddvæsken vil føre til en ond sirkel som ytterligere skader leddet. Fibrin hindrer synoviocyttene fra å utveksle næring/avfallstoffer med den allerede kompromitterte leddvæsken. Synoviocyttene skiller ut vevstoksiske metalloproteinaser som igjen er skadelig for leddbrusken, og kan føre til irreversibel skade på leddbrusken (Annear et al., 2011, Goodrich and Nixon, 2004, Alderson, 1987). Knokkel har svært god regenerasjonsevne etter skade, i motsetning til leddbrusk (Orciani et al., 2017).

## Etiologi

Andelen av føll med septisk artritt som får positivt dyrkningssvar er blitt rapportert til å være mellom 45 og 78 prosent (Hepworth-Warren et al., 2015). Den hyppigst påviste bakterien er *E. coli*, og andre gramnegative, særlig Enterobacteriaceae, er mer vanlig enn grampositive. Blandingsinfeksjoner kan forekomme, en studie påviste flere føll med forskjellig dyrkningssvar i blod og leddvæske (Hepworth-Warren et al., 2015). Andre studier har påvist hyppigere forekomst av grampositive bakterier (O'Brien et al., 2021a). Disse bakteriene er antatt å komme inn i blodet via navle, tarm eller luftveier (Firth, 1983b). Hos yngre føll er det også mulig at infeksjonen opprinnelig startet in utero ved at hoppa hadde placentitt (Lindegård et al., 2020). Predisponerende faktorer for septisk artritt har vist seg å være følling to uker eller mer før termin, dystoki, tap av colostrum fra juret på hoppa før fødsel, stort blodtap fra umbilicus, at føllet bruker lang tid for å reise seg eller suge melk, og svakhet eller andre tegn på sykdom hos føllet ved fødsel (Firth, 1983b, Robinson et al., 1993).

## Kliniske tegn

De fleste føll med septisk artritt kommer til hospital på grunn av kraftig halthet og/eller fylling av synoviale strukturer (Adkins, 2012, Richardson and Ahern, 2012). I figur 3 vises et eksempel på et føll med leddfylling. Også føll som lider av osteomyelitt kommer oftest til veterinær med disse symptomene (Neil et al., 2010). Føll med P-type osteomyelitt vil oppleve halthet uten fylling av ledd i innledende fase (Firth, 1983b). Noen føll hospitalisert med septisk artritt/osteomyelitt kommer først til hospital uten tegn til leddfylling eller halthet, men utvikler disse symptomene senere. De kommer da inn med svakhet, anoreksi, ataksi, eller de kan ligge mer enn vanlig. Noen av føllene kommer også inn med en anamnese med ikke å ha fått nok råmelk, og eier/stutteri forstår at dette kan føre til sepsis (Lindegård et al., 2020).



Figur 3, Leddfylling i høyre carpus, høyre kneledd og høyre haseleddet fra et 30 dager gammelt varmblods traver hoppeføll med septisk polyartritt. Bildet er brukt med tillatelse fra Bjørn Wormstrand (Wormstrand et al., 2019).

En anamnese beskrevet av klinikere som vanlig på septiske føll, er at eier mistenker at føllet er blitt tråkket på av moren eller på annen måte har skadet seg (Lindegaard et al., 2020, Annear et al., 2011).

## **Diagnose**

### **Klinisk undersøkelse**

En systematisk generell klinisk undersøkelse blir som regel gjennomført som på alle andre hester som kommer til klinikken. Fokusområder vil i tillegg til bevegelsesapparatet være lunger, navle og hjerte, som er vanlige lokalisasjoner for septiske fokus eller mulig inngangsport for infeksjon. Hos alle føll med septisk artritt/osteomyelitt vil man i løpet av sykdomsforløpet kunne oppdage enten halthet, unormale bevegelser i rygg/nakke, fylling i ledd, eller bløtvevshevelse og smerte ved palpasjon, eller flere av disse sammen. Mange av føllene vil også ha feber. (Annear et al., 2011, Lindegaard et al., 2020)

### **Leddvæske**

For å stille diagnosen er det etter generell klinisk undersøkelse vanlig å gå videre til artrocentese, et sterilt uttak av leddvæske for makroskopisk vurdering og laboratorieundersøkelser. Normal leddvæske skal være klar, gul og viskøs. Leddvæske fra septiske ledd er ofte turbid, mørk gul eller oransje, og med nedsatt viskositet. (Lindegaard et al., 2020).

Et positivt dyrkningssvar fra leddvæsken vil sammen med tegn på inflammasjon kunne gjøre oss i stand til å stille diagnosen helt nøyaktig, og vil potensielt kunne hjelpe klinikeren til å velge riktig behandling. (Firth, 1983b). I noen tilfeller vil det også være aktuelt å dyrke fra beinvev, spesielt etter kirurgisk behandling av osteomyelitt (Baxter, 1996).

Totalprotein i leddvæske målt med et refraktometer brukes ofte til diagnostisering av septisk artritt. I septiske ledd er totalprotein vanligvis over 25 g/L (Steel et al., 1999). Den økte proteinmengden kommer fra lekkasje fra blod over endotel som har fått økt permeabilitet (Annear et al., 2011). «TNCC- total nucleated cell count»- antall hvite blodceller i ledd (WBC), altså cytologisk vurdering av leddvæsken, og bestemmelse av andel nøytrofile granulocytter blant disse, er mer spesifikke mål på inflammasjon (Adkins, 2012). I friske ledd

er det få celler og disse består i hovedsak av lymfocytter, epitelceller og store mononukleære celler. Vanligvis er det under ti prosent nøytrofile granulocytter (Annear et al., 2011). I septiske ledd er antall nukleære celler vanligvis over  $10 \times 10^9/L$  og ofte mye høyere, andel nøytrofile er oftest over 80 prosent (Richardson and Ahern, 2012). Vurdering av leddvæsken har flere svakheter: fibrinklumper kan vanskeliggjøre uttak, kontaminering av blod fra periartikulære blodkar kan ødelegge prøven, føll med osteomyelitt kan ha normal eller mindre forandringer, og laboratoriesvar kan variere (Adkins, 2012).

I en studie ble det vist at serum amyloid A- SAA øker i leddvæske på voksne hester med septisk artritt og kan brukes som en indikator på septisk artritt. Den samme studien påviste en sammenheng mellom totalprotein og SAA i synovialvæske, og antydte at dette kan ha diagnostisk verdi (Jacobsen et al., 2006).

### **Blodprøver**

Økt SAA i plasma kan på voksne hester differensiere septiske artritt fra aseptiske artritt (Lindegaard et al., 2020). SAA er et akutfaseprotein som stiger og synker raskt i takt med infeksjonen, i motsetning til fibrinogen og leukocytter som bruker lenger tid.

Basalkonsentrasjonen til SAA på dyr uten infeksjon er tilnærmet null og stiger til flere hundre/flere tusen ved infeksjon. SAA er som de andre infeksjonsparameterne heller ikke spesifikt for septisk artritt, men indikerer en kraftig inflammasjon eller infeksjon (Hultén and Demmers, 2002).

Hematologiske analyser kan brukes for å støtte diagnosen. De fleste føll med septisk artritt/osteomyelitt får en markert leukocytose, og økt andel segmenterte nøytrofile 48-72 timer ut i sykdomsforløpet. Plasma fibrinogenkonsentrasjonen kan være forøket hos septiske føll og mer forøket på føll med osteomyelitt enn føll med bare type S infeksjon. Årsaken til dette er at det tar lenger tid før man får kliniske symptomer ved osteomyelitt. Fibrinogen konsentrasjonen vil da i motsetning til ved septisk artritt, ha tid nok til å stige (Newquist and Baxter, 2009, De Cozar et al., 2017b, De Cozar et al., 2017a).

Føll med sepsis har høyere risiko for å utvikle septisk artritt (Annear et al., 2011). Det er derfor naturlig å være ekstra oppmerksom på leddene hos føll med sepsis. Diagnostikk av sepsis hos føll er komplisert, og man må ofte se på flere variabler. Nøytropeni og

tilstedeværelsen av bånd-nøytrofile er et vanlig funn hos septikemiske føll. Hypoglykemi, acidose og lave immunglobulinverdier er også vanlig å finne (Koterba et al., 1984). Immunglobuliner er en viktig del av immunforsvaret hos neonatale dyr. Unge føll har et lite utviklet immunsystem og er avhengige av passiv immunitet fra hoppas melk med bidrag av hovedsakelig immunglobulin G (Liepman et al., 2015a). Føll med immunglobulinverdier under 8g/l har økt mortalitet og bør motta immunterapi i form av serumtransfusjon (Liepman et al., 2015b). Immunglobuliner blir hyppig målt i klinikker ved hjelp av en SNAP-test eller serumelektroforese. Verdien kan brukes for å vurdere om det er nødvendig å behandle føllet med serumtransfusjon.

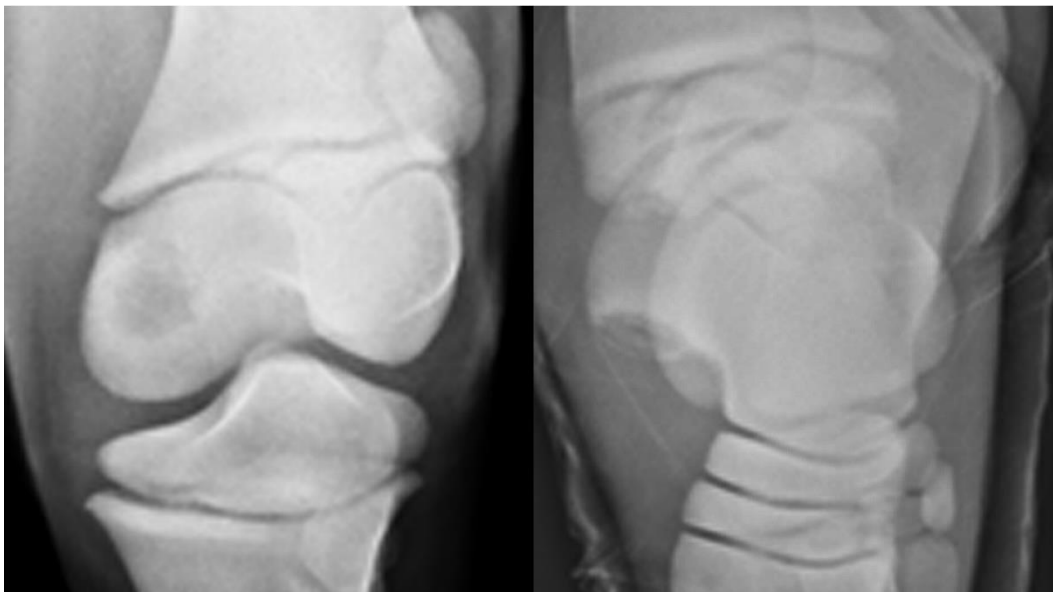
Føll blir født med svært lite fettreserver, og er avhengig av å die hyppig (Becvarova and Buechner-Maxwell, 2012). Enhver sykdomsprosess som hindrer føllet i å die vil kunne føre til en ond sirkel hvor føllet får lavere verdier blodglukose. Et eksempel på dette vil være et føll med septisk artritt som sliter med å reise seg for å die og dermed får mindre melk. Jo mindre energi føllet inntar jo slappere vil føllet bli og dermed få i seg enda mindre næring. Ved sepsis, traume og andre systemiske sykdommer humant vil energibehovet øke (Chioléro et al., 1997). Det er en kritisk del av behandlingen av systemisk syke føll å passe på at energibehovet oppfylles (Jose-Cunilleras et al., 2012). Glukose er derfor en viktig parameter å måle, og hos føll er hypoglykemi et funn av klinisk betydning. Glukose kan måles lett både i felt og klinikk med håndholdte målere og med mer avansert biokjemi blodprøve analyser. Glukose under 4mmol/l må behandles (Furr and McKenzie Iii, 2020). Hypoglykemi har vist å øke mortaliteten ved alvorlig sykdom og øke komplikasjonsraten ved bakteriemi (Bagshaw et al., 2009). Hypoglykemi kan både være en årsak til sepsis og være en konsekvens ved sepsis (Liepman et al., 2015b). Det er vist at føll innlagt med tegn på sepsis har dårligere prognose hvis de er hypoglykemiske (Hollis et al., 2008).

Man kan i tillegg til bakteriologisk undersøkelse av leddvæske foreta en dyrkning fra blod for å gjøre sannsynligheten større for å få et positivt dyrkningssvar. Negativt dyrkningssvar fra leddvæske er vanlig, og positivt svar er rapportert til å være mellom 37 og 79 prosent. Både blod (fullblod) og leddvæske må tas ut med steril teknikk for å unngå kontaminering og helst oppbevares i blodkultur som transportmedium for å øke mulighetene for positivt svar (Lindegaard et al., 2020).



## Bilddiagnostikk

Bilddiagnostikk blir ofte brukt, spesielt ved mistanke om osteomyelitt. Bilddiagnostikk blir vanligere å utføre på grunn av økt tilgjengelighet. Røntgen er den vanligste måten å diagnostisere osteomyelitt på. I figur 4 vises et røntgenbilde av bakkneleddet og haseleddet fra et føll. I humane studier har dette vist seg å ha en sensitivitet på mellom 45 og 78 prosent (Hepworth-Warren et al., 2015). Et problem med røntgen (og til en viss grad CT), er at det kan gå opp til 21 dager før infeksjonen i beinet er mulig å oppdage radiologisk (Paradis, 2010, Lindegaard et al., 2020). Røntgen fremstiller tredimensjonale strukturer todimensjonalt, og overlapping av friskt bein over patologiske lesjoner er et problem. (Paradis, 2010) Fordeler med røntgen er at det er rimelig og lettere å gjennomføre i praksis, at de fleste klinikere har tilgang på det, og at flere klinikere klarer å tolke bildene enn ved mer avansert bilddiagnostikk (Lindegaard et al., 2020).



Figur 4, Radiologiske forandringer i venstre kneledd og høyre haseledd hos et 30 dager gammelt varmblodstraver hoppeføll med septisk polyartritt (samme føll som i Figur 3). Bildet er brukt med tillatelse fra Bjørn Wormstrand (Wormstrand et al., 2019).

Ultralyd er en godt tilgjengelig modalitet. Med ultralyd kan man vurdere leddvæsken og bløtvevets tilstand (Paradis, 2010). En studie fra 2015 påviste tidlige forandringer i ledd (på voksne hester) med ultralyd, som ikke var mulig å finne på røntgen. Grad av hyperekkogenitet sto ikke i stil med antall hvite blodceller eller andre parametere i analysert i leddvæsken. Ultralydfunnene hadde størst sammenheng med varighet av sykdom. (Beccati et al., 2015) I

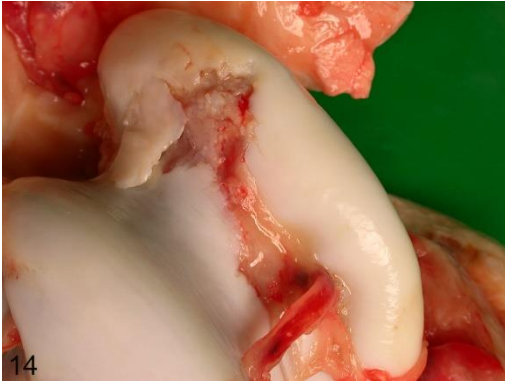
noen tilfeller, som i intervertebralledd, kan ultralyd være mer sensitiv enn røntgen for å oppdage septisk artritt eller osteomyelitt (Paradis, 2010).

CT-computer tomografi, er en tredimensjonal fremstilling ved hjelp av røntgenstråler. Dette er regnet som beste metode for å oppdage osteomyelitt på føll sammenlignet med røntgen. Fordeler med CT fremfor røntgen er at det er mulig å oppdage lesjoner og stille korrekt diagnose tidligere, at lesjonene blir mer nøyaktig anatomisk plassert, at bildene gir bedre planlegging av kirurgiske inngrep, og at mindre lesjoner som ellers ikke hadde blitt oppdaget, blir oppdaget (Lindegaard et al., 2020). Lesjoner i områder som er lite tilgjengelig for røntgen/ultralyd som ryggrad, bekken, og nakke detekteres også lettere med CT.

I humanmedisin er MR ansett som beste modalitet for å oppdage osteomyelitt på grunn av størst sensitivitet. Hos føll vil i dag CT være det beste alternativet på grunn av tilgjengelighet, økonomi og praktiske hensyn, og særlig fordi MR er en tidkrevende modalitet som krever lang tid i narkose (Adkins, 2012, Paradis, 2010, Lindegaard et al., 2020).

Scintigrafi er også et mulig diagnostisk hjelpemiddel for å oppdage osteomyelitt. Føll har en naturlig økt aktivitet i beinvev som kan maskere eller mimikere patologiske lesjoner ved scintigrafi. På grunn av utfordring knyttet til tolkning, samt økonomi og tilgjengelighet blir dette ikke brukt mye i praksis (Paradis, 2010).

Post mortem obduksjon kan være en sikker måte å oppdage lesjoner i beinvev som ikke er synlig på røntgen, men vil avhenge av utførelsesmåte og vil ikke erstatte behovet for annen diagnostikk. Det kan være aktuelt med røntgen eller andre diagnostiske modaliteter på avlivede føll for å oppdage noen typer patologiske lesjoner (Paradis, 2010). Figur 5 viser et osteomyelittisk lesjon som typisk kan oppdages ved obduksjon.



Figur 5, Osteomyelitt i talus hos et 53dager gammelt varmbloodstraver hoppeføll. Leddflaten på mediale trochlea er affisert og en del av leddbrusken er delvis løst proximalt, det er også septisk fibrøst vev i distal del av lesjonen. (Wormstrand et al., 2019)

## Behandling

### Generelt om antibiotika

#### Definisjoner

«Antibakterielle midler» defineres som stoffer som kan ødelegge, hemme veksten av eller hemme reproduksjonen av bakterier i konsentrasjoner som er trygge for verten, og kan brukes til å behandle eller forhindre bakterielle infeksjoner. «Antibiotika» defineres som en kjemisk substans produsert av en mikroorganisme som i en løsning kan drepe (baktericid) eller hindre vekst av (bakteriostatisk) bakterier (Studdert et al., 2012). Det er vanlig å bruke begrepene antibiotika og antibakterielle midler om hverandre slik at også syntetisk fremstilte antibakterielle midler kalles antibiotika, noe vi også vil fortsette å gjøre i denne oppgaven. De fleste antibiotikatyper vil ha effekt på noen typer bakterier, og ikke ha effekt på andre. Antibiotikatyper som påvirker en mindre gruppe bakterier kalles det smalspektret, og antibiotika som påvirker mange typer bakterier kalles bredspektret. Eksempler på dette er henholdsvis penicillin og tetrasyklin (Bangen et al., 2019).

Antibiotika kan deles inn i baktericide og bakteriostatiske. Baktericide antibiotika vil drepe bakteriene. Penicillin er et baktericid antibiotikum som vil gi skade i celleveggen som fører til at bakteriene dør. Bakteriostatiske antibiotika vil hemme bakteriell aktivitet uten å drepe bakteriene. Tetrasyklin er et eksempel på bakteriostatisk antibiotika og fungerer ved å hemme proteinsyntesen (Magdesian, 2017). I første omgang må man bestemme seg for om antibiotikatyper vil være effektiv mot de type mikroorganismer man har infeksjon med. Så

må man passe på at medisinen kommer i riktig dose der hvor infeksjonen er. Dette avhenger av antibiotikaenes kinetikk, dynamikk og administrasjonsmåte. (Magdesian, 2017)

### **Tidsavhengige og konsentrasjonsavhengige antibiotika**

For noen antibiotika-klasser vil effekten være avhengig av hvor lenge konsentrasjonen av middelet er over MIC- «minimal inhibitory concentration», dette gjelder blant annet for betalaktamer slik som penicillin. Ved bruk av disse midlene er det viktig å holde konsentrasjonen over MIC under hele behandlingen, og de vil ikke få bedre effekt ved høyere konsentrasjoner enn MIC. For konsentrasjonsavhengige antibiotika er effekten best ved 8-10 ganger MIC verdien. Aminoglykosider som gentamycin er et eksempel på et konsentrasjonsavhengig antibiotikum (Magdesian, 2017).

### **Aktuelle antibiotika**

#### ***Penicillin***

Penicillin er tidsavhengige baktericide midler og er et betalaktam-antibiotika. Betalaktam-antibiotika utøver sin effekt på bakteriens cellevegg ved å binde beta-laktam ringer, dette vil i hovedsak virke på gram positive bakterier ettersom celleveggen deres er i stor grad ubeskyttet i motsetning til hos gramnegative bakterier (Magdesian, 2017). Det finnes to preparater i Norge per dags dato som kan benyttes til hest og det er krystallinsk penicillin og prokainpenicillin (Felleskatalogen, 2021). Krystallinsk penicillin gis intravenøst og 3 ganger om dagen (Annear et al., 2011). Prokain penicillin er et depot preparat som gis 1-2 ganger om dagen intramuskulært. Penicillin er effektiv mot grampositive bakterier som for eksempel mot streptokokker (Felleskatalogen, 2021).

#### ***Aminoglykosider- Amikacin og Gentamicin***

Aminoglykosider er konsentrasjonsavhengige midler som er baktericide.

Virkningsmekanismen til aminoglykosider går ut på å hemme proteinsyntesen.

Aminoglykosider har best effekt mot sensitive bakterier som er under hyppig vekst (Magdesian, 2017). Gentamicin, som er hyppig brukt i Norge må fåes på registreringsfritak

(Bangen et al., 2019). Gentamicin benyttes til intravenøs, intraartikulær og intravenøs regional perfusjon (Annear et al., 2011).

### ***Tetrasyklin***

Tetrasykliner er bredspektret og tidsavhengige antibakterielle med bakteriostatisk virkning. Fordelen med bruk av tetrasykliner til hest er at det finnes perorale midler.

### ***Trimetoprim og sulfonamid***

Trimetoprim og sulfonamid fungerer synergistisk sammen og virker baktericid i kombinasjon. Middelet er tidsavhengig og er bredspektret og fungerer mot gramnegative og gram positive bakterier. Preparatet kan gis peroralt eller intravenøst (Magdesian, 2017).

### ***3. Generasjons cefalosporiner- Ceftiofur***

Dette er et bredspektret antibiotikum som blir lite brukt i veterinærmedisin. Bruken av en 3. generasjons cefalosporin bør være godt begrunnet med resistenstesting og være forbeholdt alvorlige infeksjoner. Dette er grunnet deres høye potens og at de er bredspektret. Det er anbefalt å bruke disse som siste valg hvor andre antibakterielle midler fungerer dårlig (EMA et al., 2019).

### **Systemisk antibiotika**

Føllene med septisk artritt/osteomyelitt anbefales ofte av klinikere og veterinære forskere å behandles systemisk med bredspektret antibiotika (Lindegaard et al., 2020, Annear et al., 2011, Glass and Watts, 2017). I den svenske retrospektive studien fra 2017 er det rapportert at tilnærmet alle føllene får systemisk antibiotika, oftest i form av intravenøs injeksjon av kombinasjon med penicillin og aminoglykosidet gentamicin. Andre vanlige antibiotika til systemisk bruk var trimetoprim-sulfonamid og 3. generasjons cefalosporinet ceftiofur (Wright et al., 2017). I en systematisk oversikt blir det foreslått å fortsette systemisk antibiotika til to uker etter kliniske symptomer er opphørt (Annear et al., 2011).

## Lokal behandling med antibiotika

Ved lokal administrering er det nyttig å bruke konsentrasjonsavhengige antibiotika fremfor tidsavhengige, fordi en får bedre effekt med store doser (Magdesian, 2017). Intraartikulær injeksjon med antibiotika har vist seg å føre til konsentrasjoner i ledd over MIC i over 24 timer etter injeksjon. Det er vist at injeksjon med gentamicin i friske ledd hos voksne hester ikke fører til alvorlig synovitt slik som tidligere antatt (Baxter, 1996).

Det er mulig å legge inn implantater i bein og ledd som er impregnerte med antibiotika, såkalt AIPMMA- Antibiotic Impregnated Polymetylmethylacrylate. Dette kommer fra humanmedisin, hvor det har vist å gi høye lokale konsentrasjoner med antibiotika over flere dager (Goodrich and Nixon, 2004).

Regional perfusjon er en effektiv metode for å oppnå høye konsentrasjoner av antibiotika i ekstremiteter. Dette gjennomføres ved å injisere en empirisk mengde antibiotika (en systemisk dose blandet i ca. 60 ml steril isoton elektrolyttløsning), enten via en kanyle i en perifer vene eller via en hul skrue inn i beinmarg. Injeksjonen gjennomføres distalt for et turniké (Goodrich and Nixon, 2004). Regional venøs perfusjon med antibiotika gir antagelig best penetrering gjennom vev, til for eksempel multiple osteomyelittlesjoner, sammenlignet med intraartikulær og intraosseøs injeksjon (Wormstrand et al., 2019).

## Skylling av ledd

Målet med å skylle ledd er å fjerne mikroorganismer og inflammasjonsmediatorer, samt lette smerter knyttet til artritten (Annear et al., 2011, Cousty et al., 2017).

Leddskylling med kanyler- såkalt “through and through needle lavage” kan gjennomføres ved å sette en kanyle for injeksjon og en eller flere for tapping, etter distensjon av leddet med steril isoton elektrolyttløsning eller lokalbedøvelse. Dette er illustrert i figur 6 nedenfor, bildet er tatt på NMBU. Deretter skylles leddet med steril isoton elektrolyttløsning (Annear et al., 2011). Ulike metoder er blitt beskrevet, for eksempel med 14 G kanyler (Baxter, 1996) eller 16-18 G kanyler (Annear et al., 2011). Ulike forfattere foreslår ulikt behandlingsintervall: én gang i døgnet (Goodrich and Nixon, 2004), eller en gang hver 24. til 48. time. (Annear et al., 2011) Tilsvarende beskrives ulike volum med skyllevæske. Fra en studie med kadaverbein kunne man konkludere med at den første literen med skyllevæske tar med seg 88 prosent av

kontamineringen i leddet, den neste literen seks prosent, og de påfølgende literne tre, én og to prosent av kontamineringen (Loftin et al., 2016).



Figur 6, Skylling av høyre tibiotarsal-ledd ved NMBU Dyresykehuset Hest. (Bilde brukt med tillatelse fra Bjørn Wormstrand.)

Etter leddskylling er det vanlig å deponere antibiotika. Internasjonalt brukes gjerne amikacin eller ceftiofur, mens i Skandinavia er det mer vanlig å bruke gentamycin (O'Brien et al., 2021a, Wright et al., 2017, Bangen et al., 2019).

Ved kronisk artritt med opphopning av fibrin og begynnende sekundær skade på strukturer i ledd vil muligens ikke denne typen skylling være tilstrekkelig behandling (Baxter, 1996). Artroskopi er blitt beskrevet som en effektiv metode for å skylle ledd og samtidig få oversikt over skadeomfanget i leddet. Nedenfor i figur 7 er det vist et bilde fra artroskopisk leddskylling. Under artroskopien kan man utføre målrettet debridering av leddet og fjerne fibrin, samtidig som man faktisk får bekreftet resultatet av leddskyllingen visuelt (Wright et

al., 2003). En studie fra Frankrike i 2016 slo fast at leddskylling med kanyler og artroskopi reduserte antall nukleære celler og totalprotein i leddvæske. Denne studien gjaldt både voksne hester og føll med septisk artritt, av ulik etiologi og manifestasjon (Cousty et al., 2017). En annen studie gjennomført på kadaverbein indikerte at effektiviteten av artroskopisk skylling ikke er bedre enn blind spyling med 14 G kanyler (Loftin et al., 2016). Ulempene med artroskopisk skylling er kostnader, krav til utstyr og kompetanse, krav til generell anestesi, og at prosedyren tar lenger tid en skylling med kanyler (Annear et al., 2011).



*Figur 7, Artrioskopi av septisk ledd med fibrin-ansamlinger og inflammet synovialmembran, fra artroskopi ved NMBU Dyresykehuset Hest. (Bilde brukt med tillatelse fra Bjørn Wormstrand)*

Ved osteomyelitt kan det være aktuelt å gå inn kirurgisk og fjerne nekrotisk beinvev og purulent materiale. Det er på voksne hester også beskrevet transplantasjon av beinvev for å erstatte nekrotisk beinvev og stimulere til regenerasjon av normalt beinvev (Baxter, 1996).

### **Smertelindring**

Føll med septisk artritt eller osteomyelitt er gjerne smertepreget. Smerte ved palpasjon periartikulært er et viktig diagnostisk hjelpemiddel noe som antyder på at dette er smertefullt. Leddkapselen inneholder nociceptorer som vil fyre ved leddfylling. God kontroll på smertelindring er viktig for pasientens velferd, men er også viktig for å kontrollere inflammasjonen i leddet. Nociceptisk stimuli i leddbrusken vil føre til frislipp av substans P, som videre vil frigjøre kollagenaser som vil bidra til å bryte ned leddbrusken. Ved hjelp av denne og flere mekanismer vil nervesystemet kunne forverre inflammasjonen i leddet (Lotz et al., 1987). Med denne kunnskapen vil smertelindring føre til bedre dyrevelferd og være en del av behandlingen for å roe ned inflammasjonen i leddet. Systemisk blir fluniksin ofte benyttet,



man kan da benytte en dosering på 1,1mg/kg i.v. q 24t. Alternativt kan et transdermalt plaster med fentanyl brukes (Annear et al., 2011). Topikalt kan man benytte 1% voltaren krem for å øke velferden og motiliteten i leddet (Annear et al., 2011). I tillegg kan man benytte en intraartikulær injeksjon med 0,05mg/kg morfin etter leddskylling med god analgetisk effekt (Lindegaard et al., 2010).

### **Hyaluronsyre**

Synovialvæsken har en viktig funksjon i et friskt ledd, leddvæsken fører blant annet til redusert friksjon og inneholder komponenter som demper inflammasjon. Leddvæsken i et septisk ledd er unormal og har mistet mange viktige funksjoner. Hyaluronsyre er et eksempel på en komponent som mangler i et septisk ledd. Hyaluronsyre har en antiinflammatorisk funksjon (Ialenti and Di Rosa, 1994), og tap av hyaluronsyre vil gi økt tap av leddbrusk (Brusie et al., 1992). Etter leddskylling vil en intraartikulær injeksjon med 10mg hyaluronsyre gi nedsatt brusktap og nedsatt artikulær inflammasjon (Brusie et al., 1992).

### **Fysioterapi**

Målet med behandlingen av septisk artritt er at føllet kan få et funksjonelt ledd. For å sikre best mulig prognose for føllet anbefales lett daglig mosjon. Etter akutfasen er leddbrusken utsatt for å få traumatiske skader. Etter en septisk artritt vil proteoglykan matriksen være redusert og kollagenet i leddbrusken vil tåle mindre mekanisk stress. På grunn av disse patologiske endringene i leddet vil hvile i 3-4 uker etter infeksjonen være indisert, i mer alvorlige tilfeller vil det være nødvendig med lengre hvile. I denne perioden anbefales kontrollert mosjon i skritt ellers boks-hvile (Annear et al., 2011).

### **Vurdering av respons på behandling**

Hos mennesker med septisk artritt vurderes responsen på behandling med CRP, nøytrofili, og smertenivå. På hest brukes ofte kliniske tegn på artritt som en indikator for respons. SAA øker ikke hos friske hester som får artroskopisk skylling av ledd, dermed kan muligens SAA brukes (Sanchez-Teran et al., 2016). Lavt antall hvite blodceller og lavt totalprotein i leddvæsken indikerer en dempet inflammasjon i leddet, som delvis er målet med behandlingen.

## Prognose

### Prognose for korttidsoverlevelse

En rekke studier har sett på korttidsoverlevelse blant føll hospitalisert med septisk artritt, det vil si «overlevd til utskrivelse» fra dyresykehus. Denne overlevelsen er blitt rapportert til å være 77 % (Vos and Ducharme, 2008), 78% (Steel et al., 1999), 78% (O'Brien et al., 2021a), 56% (Hepworth-Warren et al., 2015), 84 % (Smith et al., 2004) og 80 % (Wright et al., 2017). En studie fra England fokuserte kun på føll med osteomyelitt i årene 1995-2001 og fant en korttidsoverlevelse på 80 % (Neil et al., 2010).

For korttidsoverlevelse har flere ledd affisert med septisk artritt (Hepworth-Warren et al., 2015, Vos and Ducharme, 2008), lavere alder (O'Brien et al., 2021a), multisystemisk sykdom, særlig osteomyelitt (Vos and Ducharme, 2008, O'Brien et al., 2021b, Smith et al., 2004), oppstart av behandling seinere enn 24 timer, økt andel degenerative nøytrofile i leddvæske, infeksjon med ren gramnegativ bakteriekultur (Vos and Ducharme, 2008) vist seg å være negativt.

Det er kritisk at føllene får i seg nok råmelk av tilstrekkelig kvalitet slik at de får maternale antistoffer som et forsvar mot infeksjoner. IgG nivå på under 8 g/l er assosiert med økt dødelighet blant hospitaliserte føll. (Liepman et al., 2015).

Behandling med artroskopi eller artrotomi viste seg å bedre korttidsoverlevelsen i en studie (Vos and Ducharme, 2008).

Flere av de nevnte retrospektive studiene fant ikke statistiske sammenhenger, selv om det var påvist i andre studier. Særlig parametere i leddvæske, som for eksempel antall hvite blodceller eller totalprotein, har vist seg vanskelig å bevise at har noe å si for overlevelsen (Hepworth-Warren et al., 2015, Vos and Ducharme, 2008). Den nylige studien fra Sverige fant ikke signifikante forskjeller mellom føll som overlevde hospitalisering og de som ikke overlevde med hensyn på blant annet multisystemisk sykdom, røntgenfunn, antall ledd affisert og IgG under/over 8 g/L (Wright et al., 2017).

## **Langtidsoverlevelse og atletisk prognose**

Tre publiserte studier har sett på langtidsoverlevelse og atletisk prognose for løpshester, mer spesifikt galopphester, det vil si start og inntjening i løp. Den første av disse fant at multisystemisk sykdom, flere ledd involvert, og andel nøytrofile i leddvæske over 95 prosent var negative prognostiske faktorer for løpskarriere (Steel et al., 1999). En studie fra England med data fra 1988-2001 konkluderte med at føll som ble utskrevet fra hospital etter å ha vært innlagt med septisk artritt hadde mindre sannsynlighet for å starte i løp, og brukte lenger tid på å starte i første løp enn kontrollgruppen (Smith et al., 2004). En annen studie fra Australia med data fra 2009-2015 konkluderte derimot, at føll utskrevet fra hospital etter å ha vært innlagt med septisk artritt hadde like stor sannsynlighet for å starte i løp som kontrollgruppen (O'Brien et al., 2021a). Den nyeste av disse tre studiene fant ingen sammenheng mellom antall ledd affisert eller samtidig osteomyelitt, og atletisk prognose (O'Brien et al., 2021a). Den eldste studien fant signifikant forskjell på begge punkter, altså at føll med flere ledd og samtidig osteomyelitt hadde dårligere atletisk prognose.

## **Mål for oppgaven**

Undersøke føll med septisk artritt/osteomyelitt innlagt på hospital i Norge mellom 2006 og 2021. Beskrive manifestasjon, diagnostikk og behandling. Det finnes kun én publisert studie fra Skandinavia som har undersøkt føll hospitalisert med septisk artritt/ osteomyelitt i et retrospektivt perspektiv (Wright et al., 2017). Fra Norge finnes ingen publiserte data. Det finnes få, om noen, sikre faktorer knyttet til overlevelse for disse føllene både i Skandinavia og internasjonalt. Derfor ønsker vi å undersøke en populasjon med føll hospitalisert i Norge. Vi vil beskrive overlevelsen, diagnostikk og behandling, og forsøke å finne faktorer knyttet til overlevelsen.

## **Materiale og metoder**

### **Studiedesign**

Retrospektiv case serie.

## **Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier for studiepopulasjonen:**

Føll med klinisk diagnose eller obduksjons-diagnose septisk artritt og/eller osteomyelitt behandlet eller undersøkt på NMBU Dyresykehuset- Hest (tidligere Hesteklinikken, NMBU) og Bjerke Dyrehospital.

Diagnosen septisk artritt/osteomyelitt ble definert som oppfylt minst to av følgende kriterier:

- a) Kliniske tegn på septisk artritt/osteomyelitt: halthet/smerte, leddfylling.
- b) Totalprotein i leddvæske over 25 g/L.
- c) Over  $5 \times 10^9$  /L nukleære celler i leddvæske.
- d) Påvist bakterier ved dyrkning eller direkte mikroskopi av leddvæsken.
- e) Påviste forandringer på røntgen forenlig med osteomyelitt.
- f) Obduksjonsfunn forenlig med septisk artritt/osteomyelitt.
- g) Ultralydfunn forenlig med osteomyelitt.

Føllene måtte være under seks måneder for å være en del av studien.

Alle føll med septisk artritt på grunn av traume ble ekskludert.

## **Innsamlingsprosessen**

Dataene ble samlet fra journaler i systemet «Profvet» på NMBU og fra systemet «Sanimalis» på Bjerke Dyrehospital.

Innsamling på NMBU Dyresykehuset- hest

For hvert av årene mellom 2005 og 2021 (t.om. 10.09.2021) ble journalene til alle individer født samme år registrert ved klinikken gått gjennom med hensyn på inklusjonskriteriene.

Innsamling Bjerke Dyrehospital

Alle journaler i tidsrommet 2015-2020 ble gått gjennom for å finne de som ble født samme år som de kom inn til hospitalet. Disse føllene ble så gjennomgått med hensyn på inklusjonskriteriene/eksklusjonskriteriene. Det ble ikke lett lenger tilbake i tid enn til og med 2015 på grunn av tidsmangel.

## Variabler

Variablene ble valgt ut på bakgrunn av tidligere publiserte retrospektive studier. I tillegg ble variabelen «serum amyloid A» som er et relativt nyetablert akutfaseprotein tatt med selv om vi ikke har funnet det i aktuelle publiserte studier. Fibrinogen er undersøkt (Neil et al., 2010), og forskning har vist at SAA har liknende egenskaper som akutfaseprotein og at det kan ha diagnostisk verdi ved septisk artritt. (Lindgaard et al., 2020, Hultén and Demmers, 2002) Generelt for variablene er at det gjelder for tiden føllet er hospitalisert. Det som skjer med føllene før og etter hospitalisering, for eksempel behandling av veterinær i felt, er ikke tatt med i studien. Dette er fordi vi setter søkelys på hospitaliserte føll og fordi informasjon om hva som skjer før og etter er usikker og vanskelig å få tak i. Unntaket fra dette er varighet av symptomer før innleggelse/ankomst, men også her er informasjonen basert på journalen fra dyresykehuset.

Vi har sett på følgende variabler:

**Klinikk** – Hvilken av de to klinikkene føllet er behandlet ved. Binær variabel Bjerke/NMBU

**Årstall** – Kategorisk variabel.

**Kjønn** – Binær variabel hoppe-/hingsteføll

**Alder** – I antall dager på tidspunktet diagnosen septisk artritt/osteomyelitt blir stilt, kontinuerlig variabel.

**Rase** – Kategorisk variabel.

**Hvilke(t) ledd (eller knokkel) er affisert** – Affisert ledd/knokkel som faller innenfor inklusjonskriteriene, på føll som faller innenfor for et ledd er også andre ledd som kun oppfyller ett av kriteriene tatt med. Kategorisk variabel.

**Antall ledd affisert** – Antall ledd affisert av artritt, gjelder altså ikke knokler. Kontinuerlig variabel.

**Annen sepsis manifestasjon** – Binær variabel ja/nei, definert som ja hvis det er journalført at føllet at kliniske tegn på omfalitt, diaré eller luftveisinfeksjon.

**Overlevelse/hjemsendelse** – Ja/nei, Overlevelse er definert som hjemsendelse fra klinikk eller ikke dokumentert avliving eller død i journalen. Binær variabel.

**Langtidsoverlevelse** – Ja/nei, langtidsoverlevelse er definert som start i løp uansett presentasjon. Eventuelle starter ble undersøkt på alle overlevde trav og galopphester på deres hjemmesider. Føll med ukjent navn ble ikke tatt med. (<http://www.travsport.no/Andre->

[elementer/Sok-etter-hestkusklop/?modus=0](http://www.ovrevoll.no/English/engelsk-elementer/Sok-etter-hestkusklop/?modus=0)), (<http://www.ovrevoll.no/English/engelsk-info/Sok-etter-hesttrytterlop/?modus=1>) og (<https://www.travsport.se/>)

**Varighet symptomer før hospitalisering** – I dager. Basert på opplysninger i anamnesen i journalen fra dyresykehuset. Kontinuerlig variabel. Sier ikke noe om føllet har fått behandling i felt etter symptomene inntraff.

**Varighet hospitalisering** – I dager. Kontinuerlig variabel. Hjemsendelse er definert som datoen siste journalføring er oppført eller hjemsendelsesrådene er skrevet, hvis ikke føllet er journalført som avlivet eller død.

**Rektal temperatur/feber**- Vi har brukt den høyeste temperaturen registrert i journalen i sykdomsforløpet. Temperaturer tatt etter føllet er friskmeldt på andre måter (f.eks. kommentarer om at føllet reiser hjem i morgen, normale blodprøver osv.) er ikke tatt med der ingen annen temperatur er registrert tidligere i forløpet. I datasettet ble senere ble variabelen gjort kategorisk/binær med feber ikke feber. Feber definert som over 38,5 grader celsius på føll over 7 dager gamle, over 39 grader celsius på føll under syv dager.

**Blodglukose**- I mmol/L. Kontinuerlig variabel. Laveste verdi i sykdomsforløpet.

**SAA**- Kontinuerlig variabel. Høyeste verdi i forløpet.

**Fibrinogen** Kontinuerlig variabel. Høyeste verdi i forløpet.

**Antall hvite blodceller  $\times 10^9/l$**  - Målt i blod, høyeste verdi under sykdomsforløpet. Kontinuerlig variabel.

**Antall nøytrofile granulocytter i blod  $\times 10^9/l$** - Målt i blod, høyeste verdi under sykdomsforløpet. Kontinuerlig variabel.

**Proteiner i leddvæske g/l** - Høyeste verdi under sykdomsforløpet og i det leddet som har den høyeste verdien. Målt med refraktometer i klinikk eller laboratoriet. Kontinuerlig variabel.

**Antall hvite blodceller i ledd  $\times 10^9/l$** - Kontinuerlig variabel. Høyeste verdi i sykdomsforløpet og i det ledd med høyeste verdi. Ledd prøver med kommentarer fra laboratoriet som «ikke diagnostisk», eller «til søling/forurensing med blod» er ikke tatt med.

**Andel nøytrofile i ledd**- Kontinuerlig variabel. Fra samme prøve som over.

**Dyrkningsvar ledd** – Kategorisk med kategoriene: påvist bakterier/ikke påvist bakterier/ikke dyrket.

**OM påvist med obduksjon/ultralyd**- Binær variabel med ja/nei, gjelder et fåtall av føllene.

**OM påvist med røntgen**- Kategorisk variabel med ja/nei/ikke tatt røntgen.

Klinikernes/radiologenes oppføringer i journalen om røntgenfunn ble notert og er grunnlaget for denne variabelen.

**Type skylling-** Kategorisk variabel: Skylling med kanyler («through and through lavage»), artroskopi, eller kombinasjoner av disse.

**Antall skyllinger-** Kontinuerlig variabel. Det er angitt antall skyllinger summert for både artroskopisk og skylling med kanyler i det leddet som har fått flest skyllinger.

**Antibiotika type-** Kategorisk variabel med alle typene antibiotika som er gitt. Virkestoff er angitt.

**Antibiotika administrasjonsmåte** – Kategorisk variabel med alle måtene antibiotika er blitt administrert til føllene.

**Andre diagnoser** -Kategorisk variabel. Gjelder diagnosene Hypoksisk iskemisk encefalopati («dummyfoal»), OCD, Patent urachus og «Vekstforstyrrelser» som vi har laget som en samlebetegnelse for varus/valgus/kontraherte bøyesener/bukkehov/slakke bøyesener osv.

**Gammaglobuliner g/l:** - Kategorisk variabel, definert som lav hvis den er under 8g/L og normal hvis over 8 g/l. Målt med serumelektroforese. Ikke tatt med prøver målt med SNAP test.

**Økonomisk begrensning** Binær variabel ja/nei. Definert som ja hvis det er journalført at økonomi er en begrensning for behandling av føllet.

## Statistisk analyse

Dataene ble analysert i statistikkprogramvare-programmet «IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp». For de kategoriske dataene ble det gjort en kji-kvadrattest hvor  $H_0$ - nullhypotesen er at de uavhengige variablene ikke hadde statistisk sammenheng med variabelen overlevd/ikke overlevd.

For de kontinuerlige dataene ble det vurdert om de var normalfordelte ut fra stolpediagram i programvaren. De dataene som var tilnærmet normalfordelte ble analysert ved hjelp av en T-test hvor  $H_0$  er at det ikke er statistisk signifikant forskjell for variablene mellom de to gruppene overlevd og ikke overlevd. For de kontinuerlige dataene som er skjevfordelte ble det gjennomført en Mann Whitney U test hvor  $H_0$  også er at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene overlevd/ikke overlevd.

Signifikansnivå ble satt til  $P=0,05$  for alle typer analyser. P-verdien vil forenklet si sannsynligheten for å observere disse dataene, gitt at nullhypotesen stemmer.

## Resultater

### Studieutvalget

Studiepopulasjonen vår bestod av 48 føll. Føllene undersøkt i studiet er påvirket av hesteholdet i Norge og det var et høyt antall varmblodstravere (40%), dette vises i tabell 1. Det var 27 hingster og 21 hopper. Totalt var 54% av føllene under to uker gamle ved ankomst, median alderen var 21 dager. Alderen varierte fra 1 dag og opp til 88 dager gammelt. Av de 48 føllene som ble diagnostisert med septisk artritt eller osteomyelitt overlevde 32 av føllene. Det gir en overlevelse på 79%. Av 21 hester undersøkt startet 14 i løp, 67%. Det ble journalført i 4 av 48 føll at økonomi endret behandlingsforløpet. Av disse overlevde to av føllene. De fleste av føllene ankom klinikken i mai og juni. 15 (31%) ankom klinikken i mai og 13 (27%) ankom klinikken i juni.

*Tabell 1, Fordeling av hesteraser hos 48 føll behandlet for septisk artritt/osteomyelitt i Norge 2006-2021.*

Rase	antall (%)
Varmblods traver	19(39,6)
Varmblods ridehest	10(20,8)
Engelsk fullblod	5(10,4)
Kaldblodstraver	5(10,4)
Islandshest	3(6,3)
Sportspanni	2(4,2)
Fullblods araber	1(2,1)
Blanding	1(2,1)
Frieser	1(2,1)
Dølahest	1(2,1)

I tabell 2 kan man se hvilke parametere som ble samlet inn og hvor høy andel av manglende informasjon det er for hver parameter.



Tabell 2 Undersøkte parametere hos 48 føll behandlet for septisk artritt/osteomyelitt i Norge 2006-2021.

Verdi	antall (%)	Manglende (%)
Hvilken knokkel	48(100)	0(0)
Antall lesjoner	48(100)	0(0)
Varighet hospitalisering	48(100)	0(0)
ID nr	48(100)	0(0)
Klinikk	48(100)	0(0)
Måned ved ankomst	48(100)	0(0)
Årstall	48(100)	0(0)
Kjønn	48(100)	0(0)
Rase	48(100)	0(0)
Hvilke ledd	48(100)	0(0)
Antall ledd	48(100)	0(0)
Annen sepsis manifestasjon	48(100)	0(0)
Overlevelse/hjemsendelse	48(100)	0(0)
Osteomyelitt påvist med røntgen	48(100)	0(0)
Osteomyelitt påvist med obduksjon/ultralyd	48(100)	0(0)
Type skylling	48(100)	0(0)
Antall skyllinger	48(100)	0(0)
Antibiotika type	48(100)	0(0)
Antibiotika administrasjon	48(100)	0(0)
Andre diagnoser	48(100)	0(0)
Økonomisk begrensning	48(100)	0(0)
Alder	46(96)	2(4)
Rektal temperatur	42(86)	6(14)
TP i ledd væske	40(83)	8(17)
Varighet symptomer	39(81)	9(19)
Dyrkningssvar	36(75)	12(25)
WBC i blod	35(73)	13(27)
Nøytrofile i blod	34(71)	14(29)
SAA	31(65)	17(35)
Nøytrofile i leddvæske	25(52)	23(48)
WBC i leddvæske	23(48)	25(52)
Start	21(44)	27(56)
Blodglukose	19(40)	29(60)
Fibrinogen	16(33)	32(67)
Gammaglobuliner	12(25)	36(75)

## Lokalisasjon av infeksjoner

Det var vanligst å ha septisk artritt i ett ledd, ca. 72% av føllene hadde infeksjon i ett ledd. Ett av føllene hadde ikke septisk artritt i noen ledd og resten av føllene hadde i to eller flere ledd. I median hadde hvert føll 1,4 affiserte ledd. Det føllet med flest affiserte ledd hadde 4 ledd med septisk artritt påvist. De vanligste affiserte leddene var haseleddet, kneleddet, albueleddet, carpal leddet og kodeleddet. Hos de 47 føllene som fikk påvist septisk artritt var det til sammen 61 ledd affisert. Av disse 61 ledd var 20 (33%) i haseleddet. Nedenfor sees en oversikt over hvilke ledd som ble affisert. Osteomyelitt ble påvist hos 24 av føllene, 50%. Av disse føllene ble tre diagnostisert ved hjelp av ultralyd eller obduksjon og 21 ble påvist ved hjelp av røntgen. Distale tibia var knokkelen som fikk osteomyelitt påvist oftest, hvor 5 av 24 hadde affeksjon distalt i tibia. Halvparten (50%) av føllene med påvist osteomyelitt overlevde. I tabell 3 er det en oversikt over hvor mange av de forskjellige leddene hadde septisk artitt.

Tabell 3, Fordeling av affiserte ledd hos 48 føll behandlet for septisk artritt i Norge mellom 2006 og 2021.

<i>Hvilket ledd</i>	<i>Antall (%)</i>
<i>Alle</i>	61(100)
<i>Haseleddet</i>	20(32,8)
<i>Bakkneledd</i>	11(18,0)
<i>Albueledd</i>	8(13,1)
<i>Carpus/framkne</i>	7(11,5)
<i>Kodeledd</i>	7(11,5)
<i>Skulderledd</i>	3(4,9)
<i>Hofteledd</i>	3(4,9)
<i>Kronledd</i>	1(1,6)
<i>Hovledd</i>	1(1,6)

## Tilleggs-diagnoser

Det ble påvist andre symptomer på sepsis hos 20 (42%) av føllene, ut fra kasusene kan det sees en sammenheng mellom å ha andre symptomer på sepsis og overlevelse. Andre

symptomer på sepsis i studien er føll med septisk artritt/osteomyelitt med samtidig navleabscess, pneumoni eller diaré. Det var 60% (12) av de 20 føllene som overlevde. Totalt ni av 48 føll hadde andre diagnoser som ikke var septisk relatert. Av disse hadde fem vekstforstyrrelser, to hadde HIE, én hadde patent urachus og én OCD.

## Varighet hospitalisering

De fleste av føllene ankom klinikken samme dag som symptomstart, 25(52%) av føllene ankom klinikken samme dag. Gjennomsnittlig tid fra symptomstart til ankomst var 2,6 dager og den lengste tiden fra symptomstart til klinikkankomst var 30 dager. Gjennomsnittlig lengde på hospitalisering var 12 dager. Hospitaliseringslengden varierer fra én dag og opp til 52 dager. På NMBU var gjennomsnittlig hospitalisering 14,5 dager og på Bjerke 6,5 dager.

Tabell 4, laboratorieverdier undersøkt hos 48 føll behandlet for septisk artritt/osteomyelitt i Norge 2006-2021.

Variabel	Antall prøver	Laveste verdi	Gjennomsnitt/ medianen*	Høyeste verdi
<b>Hvite blodceller i blodet(*10<sup>9</sup>/l)</b>	35stk	0,48	15,35	27,6
<b>Nøytrofile granulocytter i blodet(*10<sup>9</sup>/l)</b>	35stk	0,26	12,35	24,2
<b>Blodglukose(mmol/l)</b>	19stk	5,7	7,9*	14,2
<b>Fibrinogen(g/l)</b>	15stk	2,4	5,5*	10
<b>SAA (mg/l)</b>	30stk	0	1591*	7560
<b>Totalprotein i leddvæsken(g/l)</b>	39stk	1	33,4	60
<b>Hvite blodceller i leddvæsken(*10<sup>9</sup>/l)</b>	23stk	0,09	24,8*	311
<b>Andell nøytrofile i Leddvæsken (%)</b>	34stk	0	94*	98

## Laboratorieresultater

I tabell 4 vises det en rekke laboratorieresultater funnet i studien. Det er delt opp i blodprøver og synovialprøver.

## Dyrkning fra synovialvæsken

Det ble tatt ut prøver til bakteriedyrkning hos 35 føll. Av disse var 51% positive og 49% negative. På NMBU ble det tatt ut til dyrkning hos 82% av føllene (obs ikke 82% av leddene), på Bjerke ble det tatt ut dyrkning hos 50% av føllene. I tabell 5 kan det sees svarene på de positive dyrkningsprøvene tatt fra føllene.

Tabell 5, Dyrkningssvar fra 48 føll behandlet for septisk artritt/osteomyelitt i Norge 2006 og 2021.

<i>Bakteriefamilie</i>	<i>Gramtype</i>	<i>Antall</i>
<i>Streptococcus</i>	Gram +	5
<i>Actinobacillus</i>	Gram -	3
<i>E. coli</i>	Gram -	3
<i>Enterococcus</i>	Gram +	2
<i>Salmonella typhimurium</i>	Gram -	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram -	1
<i>KNS</i>	Gram +	1
<i>Corynebacterium sp</i>	Gram -	1

## Diagnostikk

Hematologi ble utført hos 73% av føllene, det er ofte målte parametere nøytrofile og totalt antall hvite blodceller i blodet. SAA ble målt hos 30 føll (63%). Obduksjon ble kun gjennomført hos NMBU og ble gjennomført hos 50% av de avlivede føllene.

Dyrkningsprøver fra leddvæsken ble tatt ut hos 73% av føllene. Totalprotein ble målt hos 81% av føllene. Det ble tatt ut cytologi fra synovialvæsken hos 58% av føllene. Vanlige målte parametere var total antall hvite blodceller og andel nøytrofile, makroskopiske funn, funn av bakterier og modningsgraden til de nøytrofile granulocytene. Røntgen ble tatt hos 77% av føllene, av disse hadde 57% røntgen funn forenelig med osteomyelitt. Bjerke tok røntgen 100% av gangene. NMBU tok røntgen 68% av gangene. Det ble journalført rektaltemperatur hos 42 av føllene. Av disse 42 hadde 32 (76%) feber

## Behandling

### Antibiotika type og administrasjonsmåter

Alle behandlede føll ble behandlet med en kombinasjon av penicillin og gentamycin intravenøst. I tabell 6 er det en oversikt over antibiotika typene benyttet. Behandlingen som var vanligst var intravenøs antibiotika og intraartikulær deponering av antibiotika. Over 90% av føllene fikk antibiotika på denne måten. Hos ti prosent av føllene ble antibiotika deponert intrafysealt og ni prosent av føllene fikk antibiotika administrert med regional intravenøs perfusjon. Ett av føllene ble behandlet med PMMA kuler. I tabell 6 er det en oversikt over antibiotika typene som ble brukt hos NMBU og Bjerke.

Alle behandlede føll ble behandlet med en blanding av penicillin og gentamycin intravenøst. 91% av føllene ble behandlet med gentamycin. Behandlingen som var vanligst var intravenøs antibiotika og intraartikulær deponering av antibiotika. Over 90% av føllene fikk antibiotika på denne måten. Til sammen ti prosent av føllene fikk antibiotika deponert intrafysealt og ni prosent av føllene fikk antibiotika administrert med regional intravenøs perfusjon. Det var ett føll som ble behandlet med PMMA kuler. I tabell 7 sees forskjellige administrasjonsmetoder for antibiotika gitt hos NMBU og hos Bjerke.

*Tabell 6, Oversikt over antibiotika typer brukt ved behandling av 48 føll for septisk artritt og osteomyelitt i Norge 2006-2021.*

<i>Antibiotika type</i>	<i>antall (%)</i>	<i>Bjerke antall (%)</i>	<i>NMBU antall (%)</i>
	48	14	34
<i>Penicillin og Gentamycin</i>	43(90)	9(64)	32(94)
<i>Ceftiofur</i>	6(13)	5(35)	1(3)
<i>Trimetoprim/sulfa</i>	11(23)	1(7)	10(29)
<i>Amikacin</i>	8(17)	8(57)	0(0)
<i>Ingen</i>	1(2)	1(7)	0(0)

## Prosedyrer

Den vanligste gjennomførte behandlingen var å skylle leddene med kanyler, 29 (60%) av føllene fikk leddene spylt med kanyler. Hos 14 (29%) av føllene ble leddene skylt artroskopisk eller både artroskopisk og med kanyler. På fem (11%) av føllene ble det ikke spylt ledd, av disse overlevde kun 1 føll. Hos 79% av føllene ble leddene skylt en til tre ganger, ti prosent ble ikke skylt, ti prosent mellom tre og seks. Antallet leddskyllinger gjennomført er det høyeste antallet skyllinger som ble gjennomført på samme ledd hos ett føll.

Tabell 7, Oversikt over administrasjonsmetoder brukt for å administrere antibiotika hos 48 føll behandlet for septisk artritt og osteomyelitt i Norge 2006-2021.

<b>Antibiotika administrasjon</b>	<b>antall (%)</b>	<b>Bjerke antall (%)</b>	<b>NMBU antall (%)</b>
<b>Intravenøs antibiotika</b>	48(100)	13(93)	34(100)
<b>Intraartikulær</b>	41(85)	9(64)	32(94)
<b>Intrafysealt</b>	5(10)	4(29)	1(3)
<b>Intravenøs perfusjon</b>	4(8)	2(14)	2(6)
<b>PMMA kuler</b>	1(2)	1(7)	0

## Behandling ved NMBU

Hos NMBU ble det brukt penicillin og gentamycin hos alle behandlede føll. Alle føll behandlet for septisk artritt fikk deponert gentamycin intraartikulært. På to føll ble det deponert gentamycin intrafysealt og to av føllene fikk regional intravenøs perfusjon med gentamycin. På ett føll ble det lagt inn «septopal» kuler, som er et gentamycin innlegg i leddet. Det ble gjennomført artroskopi hos syv føll og kanyle skylling hos 25 føll.

## Behandling ved Bjerke

Hos Bjerke ble det brukt penicillin og gentamycin hos alle behandlede føll. De fleste føll fikk aminoglykosider deponert i leddet, 50% fikk amikacin. På fire føll ble det deponert

gentamycin eller ceftiofur intrafysealt. Regional intravenøs perfusjon med gentamycin eller ceftiofur ble gjort på 2 føll. «Septopal» kuler, som er gentamycin innlegg i leddet, ble lagt inn på ett føll. Det ble gjennomført artroskopi hos 7 føll og kanyle skylling hos 4 føll.

### **Kontinuerlige og binominale variabler**

#### ***Binominale variabler***

Variablene ble delt inn etter kontinuerlige og binomiale variabler. I tabell 8 er det en oversikt over en rekke variabler sett i sammenheng med overlevelse. Til høyre i tabellen er det regnet ut P-verdier for variablene.

Tabell 8, Binomiale variabler sett i sammenheng med overlevelse hos 48 føll behandlet for septisk artritt og osteomyelitt i Norge 2006-2021.

Variabel	n (%)	n (%)	Overlevd (%)	Avlivet (%)	P verdi
<b>Gammaglobuliner</b>	11(23)				
Gammaglobuliner over 8g/l		2(18)	2(100)	0(0)	
Gammaglobuliner under 8g/l		9(82)	9(100)	0(0)	
<b>Klinikk</b>	48				1
NMBU		34(71)	27(79)	10(21)	
Bjerke		14(29)	11(79)	3(21)	
<b>Kjønn</b>	48				0,729
Hingst		27(56)	22(81)	5(19)	
Hoppe		21(44)	16(76)	5(24)	
<b>Annen sepsismanifestasjon</b>	48				0,01
ja		20(42)	12(60)	8(40)	
nei		28(58)	26(93)	2(7)	
<b>Feber</b>	4(88)				0,021
ja		32(76)	3(94)	2(6)	
nei		10(24)	6(60)	4(40)	
<b>Dyrkning</b>	35(73)				1
positiv		18(51)	14(78)	4(22)	
negativ		17(49)	13(76)	4(24)	
<b>Osteomyelitt</b>	38				0,072
påvist		24(63)	16(67)	8(33)	
ikke påvist		14(37)	12(86)	2(14)	
<b>Økonomisk begrensning</b>	48				0,187
ja		4(8)	2(50)	2(50)	
nei		44(92)	36(82)	8(18)	
<b>andre diagnoser</b>	48				0,37
ja	9	9(19)	6(67)	3(33)	
nei	39	39(81)	32(82)	7(18)	
<b>Type skylling</b>		42(88)			
kun kanyle		29(69)	23(79)	6(21)	
Artroskopi		4(10)	4(100)	0	
artroskopi og kanyle		9(21)	9(100)	0	



**Kontinuerlige variabler**

For de kontinuerlige verdiene er det også laget en tabell som ser på sammenhengen mellom overlevelse og de forskjellige variablene. Overlevelse har en signifikant sammenheng med antall lesjoner (P=0,021), og antall ledd (P=0,039), som vises i tabell 9

Tabell 9, kontinuerlige variabler sett i sammenheng med overlevelse hos 48 føll behandlet for septisk artritt og osteomyelitt i Norge 2006-2021.

Variabel (Sentraltendens)	Overlevd	Avlivet	P-verdi
	n=38	n=10	
<b>Alder i dager (Kvartiler)</b>	13(9-27,5)	3(2-27,5)	0,202
	n=37	n=9	
<b>Antall ledd (Kvartiler)</b>	1(1-1)	1,5(1-3,25)	0,039
	n=38	n=10	
<b>Antall lesjoner (Kvartiler)</b>	2(1-2)	3(1,75-5,25)	0,021
	n=38	n=10	
<b>Varighet symptomer før hospitalisering (Kvartiler)</b>	1(0-3)	2,5(1-6,25)	0,072
	n=31	n=6	
<b>Varighet hospitalisering (Kvartiler)</b>	10(6,75-17,25)	4,5(1-17,5)	0,052
	n=38	n=10	
<b>Blodglukose (Kvartiler)</b>	8,2(7,25-10,65)	7,75(7,26-11,2)	0,826
	n=13	n=6	
<b>SAA (Kvartiler)</b>	1170(686-2436)	3490(2427-3490)	0,057
	n=27	n=3	
<b>Fibrinogen (SA)</b>	5,3(2)	6(0,7)	0,593
	n=12	n=3	
<b>WBC i blod (*10<sup>9</sup>) (SA)</b>	15,7(5,8)	13,5(4)	0,383
	n=29	n=6	
<b>Nøytrofile i blod (*10<sup>9</sup>) (SA)</b>	12,7(5,8)	11(3,8)	0,514
	n=28	n=6	
<b>Totalprotein i ledd (g/l) (SA)</b>	34,4(13,3)	26,6(10,1)	0,22
	n=34	n=5	
<b>WBC i ledd (*10<sup>9</sup>) (Kvartiler)</b>	24,8(6,43-83,25)	24,1(12,2-24,1)	0,819
	n=20	n=2	
<b>Nøytrofile i ledd (*10<sup>9</sup>) (Kvartiler)</b>	93(84-95)	95,5(95,5-95,5)	0,115
	n=28	n=1	
<b>Antall ganger leddet ble skylt (Kvartiler)</b>	2(1-3)	1,5(0-3,5)	0,254
	n=37	n=6	

## Diskusjon

### Overlevelse

Av de 48 føllene som ble diagnostisert med septisk artritt eller osteomyelitt overlevde 32. Det gir overlevelse på 79 prosent. Overlevelsen varierer mye i litteraturen. Internasjonalt er det rapportert overlevelse mellom 56,6 prosent (Hepworth-Warren et al., 2015) og 80 prosent (Wright et al., 2017). I 2021 ble det gjennomført en studie i Australia ved Scone Equine Hospital med 115 lignende kasus, den rapporterte overlevelse på 78% (O'Brien et al., 2021a). En annen studie ble gjennomført i 2017 ved Evidensia Specialisthästsjukhuset, Helsingborg, og rapporterte overlevelse på 80 prosent (Wright et al., 2017). Disse to studiene fra Australia og Sverige ekskluderte føll som ble avlivet på grunn av økonomiske begrensninger eller andre grunner enn prognose, noe som ikke er gjort i denne studien. Det vil si at overlevelsen i Norge antagelig er tilsvarende, eller bedre enn for føll behandlet i Sverige og Australia.

### Andre septiske diagnoser

I denne studien er det en signifikant sammenheng mellom andre septiske diagnoser og ikke overlevelse ( $P=0,01$ ), som vist i resultatene. Andre septiske diagnoser i denne studien omfatter pneumoni, omfalitt eller diaré. Disse diagnosene sammen med septisk artritt/osteomyelitt er altså en negativ prognostisk faktor. I en studie fra Australia ble det vist at føll med andre septiske diagnoser hadde seks ganger høyere sannsynlighet for å ikke overleve (O'Brien et al., 2021b). Septisk artritt eller osteomyelitt er som beskrevet i innledningen en infeksjon forårsaket av hematogen spredning av bakterier (Annear et al., 2011). Hos mange føll vil leddinfeksjonen være eneste sykdommen til stede hos føllet, mens hos andre føll vil det være en del av et sepsisbilde. Føll med andre tegn på sepsis trenger samme type diagnostikk og behandling for leddet, men også behandling for de andre symptomene. Dette kan skyldes at føllet har flere infeksjoner som krever mer av føllet, og av veterinæren som behandler. Mange av disse føllene har lave gammaglobulinverdier som kan være årsak til sepsis. Lave antistoffnivåer gir nedsatt immunforsvar som også er en grunn til at behandlingen av disse føllene kan være mer komplisert.

## **Antall lesjoner/Antall ledd**

Økende antall lesjoner hadde statistisk signifikant sammenheng med nedsatt overlevelse ( $P=0,021$ ). Økende antall ledd involvert hadde statistisk signifikant sammenheng med nedsatt overlevelse med p-verdi på 0,039. To tidligere studier har påvist en sammenheng mellom antall ledd affisert og overlevelse (Steel et al., 1999, Neil et al., 2010). Begge disse studiene undersøkte også langtidsoverlevelse, og viste at atletisk prognose var dårligere med flere ledd affisert. Andre studier har ikke rapportert slike sammenhenger (O'Brien et al., 2021, Smith et al., 2004). Ingen publiserte studier har sett på antall lesjoner som summen av antall ledd med artritt og antall lesjoner med osteomyelitt. Ut fra tidligere beskrevet patogenese kan det tenkes at antall lesjoner beskriver alvorlighetsgraden bedre enn antall ledd.

## **SAA og andre inflammasjonsparametere**

Blant føll i dette materialet hadde de som ble avlivet høyere nivå av akutfaseproteinet SAA i blodet enn de som overlevde, forskjellen er ikke signifikant ( $P=0,057$ ). SAA er ikke undersøkt i tidligere publiserte lignende studier av føll med septisk artritt. Fibrinogen var en vanlig parameter å måle på NMBU. Det var ingen sammenheng mellom fibrinogennivået og overlevelsen. Høyt fibrinogennivå var negativt for overlevelsen i studien til Hepworth-Warren et al. (2015). En studie som fulgte SAA og fibrinogen som akutfaseproteiner etter kolikkoperasjon konkluderte med at SAA er en bedre parameter å bruke fordi det i større grad følger den inflammasjonen som er i kroppen ved det tidspunktet (De Cozar et al., 2017a). SAA stiger raskere enn fibrinogen og vil kunne indikere grad av inflammasjon. SAA vil også øke til mye høyere verdier hos syke føll enn hos friske, i motsetning til fibrinogen som har et basalnivå på friske individer (Hultén and Demmers, 2002). SAA som mulig prognostisk faktor kan være spesielt aktuelt hos føll med et generalisert septisk bilde. Det er mulig at dette kan si noe om hvor intensiv og langvarig behandling føllet trenger. SAA-nivået sier likevel antagelig lite om irreversibel skade på vev, og det er usikkert om grad av inflammasjon som et øyeblikksbilde kan si noe om langtids- eller atletisk prognose. Det samme vil gjelde andre parametere som måler generell inflammasjon. Eksempler er antall hvite blodceller i blodet eller fibrinogen, selv om det varierer hvor lang tid det tar før man kan se respons. Det ble også undersøkt antall hvite og andel nøytrofile i blod i denne studien, og det fantes ingen sammenheng mellom dette og overlevelsen.

SAA er altså antagelig knyttet til de andre faktorene som inflammasjonsparameterne og «andre septiske diagnoser», hvor sistnevnte faktisk viste seg å være signifikant for overlevelsen. Det er likevel interessant å merke seg at det er vist at SAA kan skille septiske artritt fra aseptiske på voksne hester (Lindgaard et al., 2020), som sjeldnere har generaliserte septiske tilstander med hematogen spredning av bakterier. SAA-målingene kan variere ut fra analysemetoder og dette kan være en svakhet.

## **Osteomyelitt**

Samtidig påvist osteomyelitt var mer vanlig blant føll som ble avlivet enn de som ble utskrevet, forskjellen er ikke signifikant ( $P=0,072$ ). Det er i andre studier vist en signifikant større andel av osteomyelitt blant føll som ikke overlever (Vos and Ducharme, 2008, O'Brien et al., 2021a). Føll med septisk osteomyelitt kan være vanskeligere å behandle enn de som kun har septisk artritt (Goodrich and Nixon, 2004). Dette er antagelig årsaken til at det er flere med osteomyelitt som ikke overlever i denne og andre studier.

## **Varighet symptomer før hospitalisering**

I dette materialet er det en tendens til at de føllene som fikk sen oppstart av behandling hadde lavere sannsynlighet for å overleve ( $P=0,072$ ). Denne sammenhengen er tidligere vist, med signifikant forskjell i studien til Vos and Ducharme (2008).

## **Leddvæskeparametere**

### **Totalprotein**

Føllene som ble avlivet hadde noe lavere totalprotein i leddvæske enn de som overlevde, forskjellen er ikke signifikant ( $P=0,22$ ). Flere tidligere studier viser at totalprotein ikke har betydning for overlevelsen (Vos and Ducharme, 2008, O'Brien et al., 2021a, Hepworth-Warren et al., 2015). Sammenhengen i vår studie er antagelig tilfeldig. Det kan også skyldes at føll med osteomyelitt, og flere lesjoner, har lavere sannsynlighet for å overleve. Føll med P-type infeksjon har mindre grad av leddaffeksjon (Firth, 1983b), og dermed lavere totalprotein.

## **Cytologi**

Resultatene viser ingen sammenheng mellom overlevelse og antall hvite blodceller eller andel nøytrofile i leddvæsken. I studien fra Australia har de et større utvalg, og denne viste heller ingen sammenheng mellom overlevelse og hvite blodceller i leddvæsken (O'Brien et al., 2021a). Som omtalt i innledningen forventes det ved en infeksjon at de hvite blodcellene øker i antall. Det vil være sammenheng mellom alvorlighetsgrad og antall hvite blodceller. Tidspunktet prøven er tatt spiller også en rolle. Grunnen til at det ikke er funnet noen sammenheng kan være at det ble tatt ut få prøver fra leddvæsken hos føllene som ble avlivet. Det ble registrert noen veldig høye verdier hos de som overlevde som kan skyldes målefeil, og noen veldig lave verdier hos de som ble avlivet, nærmest null. Disse lave verdiene kan skyldes at det ikke var infeksjon i leddet, men osteomyelitt i nærliggende knokkel.

## **Alder**

Median alder på føllene som overlevde var 13 dager, og median alder på de avlivede var tre dager, forskjellen er ikke signifikant ( $P=0,2$ ). Det er tidligere rapportert at føll under 26 dager har fem ganger høyere sannsynlighet for å ikke overleve enn de over 26 dager (O'Brien et al., 2021b).

Alder på føllet påvirker prognosen på grunn av immunstatus og økt sannsynlighet for å få flere affiserte ledd hos yngre føll, og dette kan skyldes et lavt antall kasus og derfor tilfeldig variasjon. Det er likevel logisk å tenke at føll behandlet i Norge har bedre prognose, jo eldre de er, slik som føll behandlet i Australia.

## **Dyrkning**

Det ble tatt ut leddvæskeprøver til dyrkning fra 73 prosent av føllene. Det var positivt svar fra 50 prosent av prøvene som ble tatt ut. Det var omtrent like mange gramnegative (47%) og grampositive (53%) bakterier. I tabell 8 ser man at det ikke ble vist noen sammenheng mellom prognose og positivt dyrknings svar. En stor studie fra USA har sett på dyrknings svar fra leddvæske hos føll med septisk artritt- Her ble det tatt ut prøve til dyrkning i 84% av tilfellene (Hepworth-Warren et al., 2015). I denne amerikanske studien var 86% av prøvene positive, med en overvekt av gramnegative bakterier (63%). Grunnen til at de fikk flere

positive dyrkningssvar i andre studier kan være tilfeldig, eller på grunn av forskjellige rutiner ved prøvetaking.

Dyrkningsprøver kan være kontaminert, og ved en blandingsinfeksjon kan man kun få oppvekst av noen bakterietyper (Hepworth-Warren et al., 2015). På grunnlag av dette og den høye forekomsten av gramnegative bakterier er det vanlig å behandle med bredspektret antibiotika ved septisk artritt. Infeksjoner med grampositive bakterier behandles ofte med penicillin. Til føll foretrekkes bruk av krystallinsk penicillin ettersom dette kan gis intravenøst. I tillegg er det vanlig å bruke et preparat mot gramnegative bakterier. I Norge er det kun trimetoprim/sulfanomid som per dags dato er registrert til bruk hos hest. På grunn av resistens mot trimetoprim/sulfanomid er ikke dette et anbefalt preparat å bruke mot septiske artritter (Baxter, 1996). Hvor godt dette gjelder for infeksjoner i Norge, er usikkert. Det er aminoglykosidet gentamicin som er førstevalg i kombinasjon med penicillin i Norge (Bangen et al., 2019), og har blitt brukt hos alle føllene i studien vår. Preparatet er bredspektret og konsentrasjonsavhengig, og kan brukes intrasynovialt, intravenøst og som intravenøs regional perfusjon (Theelen et al., 2019).

Et funn i studien er at uavhengig av dyrkningssvaret ble ikke behandlingsregimet endret, hverken hyppighet på behandlinger, type behandling eller type antibiotika. Dette kan skyldes at klinikerne frykter tilstedeværelse av flere bakterietyper som ikke ble påvist ved dyrkning, men er ikke basert på forskning så vidt vi kan se. Det kan stilles spørsmål ved viktigheten av å ta ut prøver til dyrkning når svaret hverken er diagnostisk, endrer prognose eller behandlingsregime.

## **Varighet hospitalisering**

Varigheten på hospitaliseringen påvirkes av alvorlighetsgrad av sykdommen. Det er naturlig å tenke seg at de føllene med mest alvorlig grad av septisk artritt/osteomyelitt blir hospitalisert lengst. Føllene som overlevde ble hospitalisert lengre enn føllene som ble avlivet i denne studien, forskjellen er ikke signifikant ( $P=0,052$ ). Noen av de sykeste føllene ble avlivet samme dag som ankomst eller bare etter noen få dager. Andre faktorer spiller også inn. Median lengde på hospitalisering ved de to dyresykehusene er forskjellig. Økonomi og eiers avstand til klinikken vil kunne påvirke lengden på hospitaliseringen. Hvis eieren bor langt unna kan det tenkes at føllene blir oppstallet lengre for at de ikke skal måtte komme tilbake

igjen. Andre faktorer kan være at feltveterinæren tar over behandlingen før føllet er friskmeldt, eller tilfeldigheter som hindrer eierne i å hente føllet. Hospitaliseringslengde blir av andre i litteraturen også tolket med forsiktighet med hensyn på alvorlighetsgrad og overlevelse (O'Brien et al., 2021a).

## **Glukose**

I studien fantes ingen sammenheng mellom overlevelse og hypoglykemi. Det er likevel en viktig parameter å måle med tanke på sepsis eller underernæring, og for å igangsette behandling med glukose ved hypoglykemi (Jose-Cunilleras et al., 2012).

## **Feber**

Føll med feber hadde i dette materialet signifikant bedre overlevelse enn føll uten ( $P=0,021$ ). Dette er hverken logisk eller forventet. Årsaken til dette kan være at temperaturen er målt på ulike stadier i sykdomsforløpet på individene i studien. I så fall vil det kunne være dårlig samsvar mellom alvorlighetsgrad på sykdom og om føllet har feber. Andre studier har vist at det heller ikke er tydelig sammenheng mellom feber og septisk artritt. Føll kan ha alvorlig septisk artritt uten feber, og motsatt selv om dette er mindre vanlig (Annear et al., 2011).

## **Langtidsoverlevelse/ Atletisk prognose**

I denne studien er overlevelse definert som at føllet ble sendt hjem fra klinikken.

Langtidsoverlevelse kunne vært undersøkt ved å ringe eierne. Dette ble ikke gjort på grunn av tidsbegrensninger. Det ble forsøkt å undersøke langtidsprognosen til disse føllene ved å undersøke om travhestene og galopphestene i studien startet i løp. Som vist i resultatene er det god startprosent hos føllene. Blant trav- og galopphester som ble sendt hjem fra klinikken, startet 14 av 21 i løp. Grunnet få konkurransehester ( $n=21$ ), er resultatene usikre. Det ble ikke forsøkt å gjøre statistiske analyser for å finne prognostiske faktorer for start i løp, på grunn av det begrensede utvalget. I en nylig publisert fra Australia ble det undersøkt langtidsprognose for føll med septisk artritt. Totalt 67 prosent av utskrevde føll startet i løp, og hadde like gode muligheter til å starte i løp som andre avkom av hoppa (O'Brien et al., 2021a). En svensk studie fant at 92,5 prosent av føll som ble utskrevet etter septisk artritt oppnådde «athletic soundness» på sikt (Wright et al., 2017). Det er vist dårligere startprosent blant føll

utskrevet etter septisk artritt i to eldre studier (Steel et al., 1999, Smith et al., 2004). Startprosent for 4 årige kaldblods- og varmblodstravere i Norge var i 2020 mellom 44 og 61 prosent (Ringen, 2021, 01.11), startprosent blant utskrevde i denne studien er 67 prosent. Ut fra resultatene kan det se ut til at føll som overlever septisk artritt har minst like god mulighet til å starte i løp som den totale populasjonen. Dette kan skyldes at eiere som investerer penger i å behandle et føll er ekstra motivert, og at føllet kanskje var av god avstamning. Det er vist at septisk artritt kan føre til osteokondrose på sikt hos føll, noe som kan ha noe å si for langtidsprognosen (Wormstrand et al., 2019).

## **Andre betraktninger**

### **Diagnostikk og behandling på klinikkene**

Overlevelsen var lik på Bjerke og NMBU, diagnostikk og behandlingsmetoder var lignende. Likevel kan man se noen forskjeller.

Hos NMBU ble det tatt sjeldnere røntgen og ultralyd (68 prosent) enn hos Bjerke (100 prosent). Røntgenfunn påvirker prognose og behandlingsregime betydelig, og vi ser ingen grunn til at ikke alle føll med septisk artritt burde tas røntgen eller CT av. Det er dessverre ofte vanskelig å se knokkelaffeksjon i et tidlig stadium, og dette kan være en grunn til at føll som har blitt oppstallet lenge, ikke har blitt tatt røntgen av. Det ble ikke tatt CT av noen føll i studien. Dette er antagelig på grunn av tilgjengelighet, og økonomiske begrensinger hos eier. Det vil være interessant å se om flere tar CT av slike føll i fremtiden, spesielt fordi det argumenteres for at er den beste modaliteten for å kunne oppdage osteomyelitt tidlig (Lindgaard et al., 2020). NMBU obduserte de fleste avlivede føll, noe Bjerke ikke gjennomførte. Dette skyldes antagelig at NMBU er et universitetssykehus, og har obduksjon lettere tilgjengelig.

Gjennomsnittlig hospitaliseringslengde hos NMBU var 14,5 dager, og 6,5 hos Bjerke. Til tross for så stor forskjell i hospitaliseringslengde er det ikke forskjell i overlevelsen. Bjerke brukte cefalosporinet ceftiofur, noe NMBU ikke benyttet på noen føll. Det var ikke økt overlevelse hos de som ble behandlet med ceftiofur. Det kan ikke sees noen grunn til at man ikke burde velge gentamicin som er et trinn lenger ned på EMAs kategorisering av antibiotika (EMA et al., 2019).



Totalt 60 prosent av føllene fikk spylt ledd med kanyler og 29 prosent av føllene fikk artroskopi, eller både artroskopi og skylling med kanyler. Artroskopisk skylling er vist å være effektiv for å redusere antall celler i leddvæsken ved septiske artritt (Cousty et al., 2017). En studie konkluderte derimot at plassering av kanylene antagelig hadde større betydning for resultatet, enn om skyllingen ble gjort med artroskopi eller vanlige kanyler (Loftin et al., 2016). Det er uansett beskrevet og allment akseptert at artroskopi har flere fordeler, som mulighet for å vurdere alvorlighetsgrad og skade på leddbrusk, mulighet for skylling med større mengder væske på kortere tid, og mulighet til å plukke ut større klumper med fibrin (Baxter, 1996). Ut fra journalene virker det som det blir gjort empiriske vurderinger i hvert enkelt tilfelle, hvor spesielt de alvorlige artrittene blir spylt artroskopisk. Noen av føllene som kom inn med høyt celletall og/eller totalprotein i leddvæsken ble umiddelbart spylt artroskopisk, og ble utskrevet med færre spylinger totalt enn andre føll med lavere celletall/totalprotein. Det hadde vært interessant å undersøke om artroskopisk skylling av ledd lønner seg også på føll med mindre uttalt artritt, med tanke på prognose, behandlingstid og total kostnad.

Kun 8 prosent av føllene fikk regional venøs perfusjon med antibiotika. 10 prosent fikk «intrafyseal» injeksjon med antibiotika, hvorav de fleste på Bjerke. Kadaver-studier har vist at regional venøs perfusjon gir best distribuering til vekstbrusk sammenlignet med intrasynovial og intraossøs injeksjon (Wormstrand et al., 2019). Man kan på grunn av dette anta at regional venøs perfusjon er den beste behandlingsmetoden for føll med osteomyelitt. Det kan derfor argumenteres for at det burde brukes mer enn i 8 prosent av tilfellene, da 50 prosent av føllene i studien fikk påvist osteomyelitt. Vi vet også ut fra patogenesen at spesielt de yngste føllene kan ha osteomyelitt uten at det vises på røntgen.

Det kan ikke trekkes noen konklusjoner om behandlingens påvirkning på overlevelsen i denne studien, og det er heller ingen andre lignende studier som sier noe om dette.

### **Feltbehandling/klinikkbehandling**

Føll med septisk artritt/osteomyelitt bør behandles med intravenøs antibiotika flere ganger i døgnet (Glass and Watts, 2017), og krever hyppig oppfølging for å oppdage endringer i sykdomsforløpet. Med hensyn på dette er det anbefalt at føll med septisk artritt eller

osteomyelitt blir behandlet på en klinikk med nødvendig kompetanse og utstyr. En stor fordel med å bli behandlet på en klinikk er at det er rolige kontrollerte omgivelser som gir veterinæren bedre arbeidsgrunnlag i forhold til ute i felt. På en klinikk har veterinæren kollegaer med ulike erfaringer og synspunkt som de kan diskutere behandling og diagnostikk med. På klinikkene er det også ofte dyktige dyrepleiere og/eller assistenter som gjør behandlingen enklere å gjennomføre på en god måte. Det er likevel mulig å gjøre en god jobb i en stall og mange veterinærer med mye god kunnskap og erfaring. Noen fordeler med en førstelinje veterinær er at de ofte kommer til føllet tidligere i forløpet og som vi så i resultatene så har tid fra symptomstart og frem til behandling en del å si for prognosen. En annen fordel er at for de som ikke har mulighet økonomisk eller på grunn av avstand å transportere så vil de likevel ha muligheten til å få behandling. På den andre siden så vil klinikerne på en klinikk ha samlet sett mer kunnskap og bedre diagnostiske muligheter med hjelp av røntgen, blodprøver og synovialvæske prøver. Prosedyrer som artroskopisk leddskylling og intravenøs regional perfusjon av antibiotika kan være vanskelig å gjennomføre på en god måte i felt fordi det er komplisert å håndtere anestesen, steril preparering av injeksjonssteder og steril injeksjon samtidig.

## **Studiens validitet**

### **Begrensninger og styrker**

Informasjonsskjevhet kan være en trussel for den interne validiteten i studien. Feil kan ha blitt gjort ved registreringen av dataene i journalen. Feil kan også ha oppstått ved innsamlingen, for eksempel feiltolkning av journaler, feilkommunikasjon under innsamlingen, eller plottefeil. Laboratorieresultater kan variere etter analysemetoder, og det ble ikke alltid funnet god dokumentasjon på hvilken metode som var brukt.

Det er en styrke for studien at dataene ble samlet inn av to personer med en viss klinisk forståelse, som kunne samarbeide om tolkningen av journaloppføringene. Under datainnsamlingen satt vi to personer og samlet inn data for å minimere feiltolkning av journaler eller skrivefeil under innsamlingen. En viktig ting å bemerke seg når man sammenligner verdier som temperatur, blodprøver, leddvæskeprøver osv. er at disse prøvene ble ofte tatt ut på forskjellig tidspunkt. Noen prøver ble tatt ved ankomst og noen prøver ble ikke tatt før lengre ut i oppholdet. Det at prøvene ikke ble tatt ved likt tidspunkt i forløpet gjør

at det blir usikkert å sammenligne prøveresultatene. Ut fra det vi så var det ikke noe sammenheng mellom alvorlighetsgrad av sykdom og hvor fort prøvene ble tatt, og det vil derfor mest sannsynlig være tilfeldig variasjon på både de som overlevde og ikke overlevde. Dette gjør at selv om det er en usikkerhet i verdiene, viser de likevel en tendens. En annen ting å bemerke seg er at de sykeste føllene ofte ble avlivet relativt fort. Dette gjør at det er noe dårligere utvalg av prøveresultater fra de sykeste føllene sammenlignet med de som overlevde. Det gjør også at når man sammenligner overlevelse med varighet på hospitalisering, vil disse dra ned gjennomsnittet for de avlivede føllene.

Økonomiske forutsetninger hos eier kommer sjelden frem i føllets journal. Av de 48 føllene som ble undersøkt, ble det opplyst i journalen til fire føll at økonomi spilte en rolle for videre behandling. Det er mulig at økonomi spilte en rolle for flere av føllene selv om det ikke kommer frem i journalen. Det kan også tenkes at det er flere faktorer som påvirker føllets behandling, som for eksempel eiers avstand til klinikken og eier-compliance.

Konfundering er generelt en mulig trussel for retrospektive (Laake, 2007). Det kan være ukjente konfunderende faktorer som påvirker utfallet, og de kjente variablene kan påvirke hverandre. Det ble ikke gjort multivariable analyser med justering for mulige konfundere i vår studie.

### **Ekstern validitet**

Seleksjonsskjevhet kan være et problem i retrospektive kohortstudier (Laake, 2007), og er spesielt et problem knyttet til den eksterne validiteten. Det kan være en svakhet for studien at føllene i utvalget er blitt behandlet i en lang periode hvor metoder for diagnostikk og behandling har endret seg, og økonomiske rammer kan ha forandret seg. Dette truer den eksterne validiteten for betraktninger som gjøres på hospitaliserte føll i dag.

Alle føllene i studien er hospitaliserte føll, og betraktninger ut fra resultatene bør ikke overføres til føll som blir behandlet i felt. Seleksjonsskjevhet er antagelig ikke en feilkilde i denne studien hvis en vil si noe om hospitaliserte føll i Norge, da utvalget består av alle hospitaliserte føll med septisk artritt i bestemte perioder ved de to største hesteklinikkene i landet. Resultatene kan antagelig også overføres til dyrehospital i utlandet.

Materialet består av et begrenset antall kasus, 48 føll, som er litt under halvparten av antallet i den største publiserte studien til nå (O'Brien et al., 2021a). Dette begrenser studien og reduserer mulighetene til å påvise eventuelle prognostiske faktorer. Flere variabler som er i grenseland til å være statistisk signifikant med hensyn på overlevelse illustrerer dette. Eksempler på slike tendenser er sammenhengen mellom overlevelse og SAA ( $P=0,057$ ) og osteomyelitt ( $P=0,072$ ).

Veterinærmedisin er som andre vitenskapelige felt, i kontinuerlig utvikling og det gjelder i stor grad også for behandling av septisk artritt hos føll. Det ble samlet inn kasus fra journaler hos NMBU og Bjerke for de siste 15 årene. Det er derfor naturlig å tenke at resultatene ikke representerer situasjonen i dag, men heller hvordan den har vært de siste 15 årene. Resultatene er i tillegg ikke representative for septisk artritt generelt i Norge ettersom det kun ble undersøkt føll behandlet ved de to største hesteklinikkene i Norge. Disse føllene er ikke et tilfeldig utvalg av populasjonen av alle føll med septisk artritt i Norge i løpet av denne perioden, men påvirket av god motivasjon hos eier som ønsker best mulig behandling. Føll som blir transportert til en klinikk er ofte føll som eierne ønsker å hjelpe og har mulighet økonomisk til å gi en bedre behandling. Det kan også tenkes at de sykeste føllene er for dårlige til å bli sendt inn til klinikken, og blir avlivet i felt. De friskeste føllene blir muligens oftere behandlet i felt, og vil derfor heller ikke ankomme klinikken. Begge klinikkene er lokalisert sentralt på Østlandet og utvalget er derfor i tillegg påvirket av at føllene bor i en slik avstand at det er mulig å transportere de inn til klinikkene. Ut fra dette vil resultatene kunne være representative for føll behandlet på hospital hos NMBU og Bjerke og i noe mindre grad for andre hesteklinikker i landet, og i mindre grad for føll behandlet i felt. Resultatene vil likevel kunne være representative for langt flere føll med tanke på alder, antall ledd, hvilke ledd, blodverdier og leddvæskerresultater.

## **Konklusjon**

Overlevelsen for føll med septisk artritt og/eller osteomyelitt hospitalisert de siste 15 årene i Norge er 79 prosent. Signifikante negative prognostiske faktorer er andre septiske diagnoser, herunder pneumoni, omfalitt og diaré ( $P=0,01$ ), flere lesjoner (osteomyelitt-lesjoner og antall ledd summert), og flere ledd affisert. Det kan se ut som den negative prognostiske faktoren antall lesjoner bedre kan beskrive alvorlighetsgraden enn antall ledd affisert. Andre parameter

blant føllene som ble avlivet er høy SAA, diagnosen osteomyelitt, lengre varighet av symptomer før hospitalisering, høyere totalprotein i leddvæske, og lavere alder. Det vanligst affiserte leddet var haseledd (32 prosent), etterfulgt av bakkneledd (18 prosent). Føllene hadde i median 1,4 ledd affisert med artritt og 50 prosent fikk påvist osteomyelitt. 50 prosent av dyrkningsprøver fra leddvæske var positive, og blant disse ble det påvist omtrent like mange gramnegative som grampositive. 13 av 17 trav- og galopphester startet i løp etter å ha blitt hospitalisert med septisk artritt og/eller osteomyelitt.

## **Takk til bidragsyttere**

Stor takk til Bjørn Wormstrand for god hjelp, tilbakemeldinger og veiledning både før oppgaveskrivingen og underveis.

Takk til Bjerke dyrehospital for at vi fikk samle inn data på klinikken deres og for at vi fikk bruke dataen i denne oppgaven.

## **Summary**

*Title:* A retrospective study of foals with septic arthritis/osteomyelitis treated at NMBU and Bjerke Dyrehospital.

*Authors:* Alexander Lien, Gunnar Trovåg

*Supervisor:* Bjørn Wormstrand, NMBU Equine Clinic

## **Background**

There is to date no published studies from foals with septic arthritis/ septic osteomyelitis in Norway, and only one study from Scandinavia. More research in this area will be of use for clinicians, as an aid in making decisions regarding treatment and owner-information about prognosis and treatment.

## **Aim**

To describe survival, diagnostics, and treatment, and find factors associated with survival.

## **Material and methods**

Retrospective case series. Data from 48 journals of foals hospitalized and treated for septic arthritis/ septic osteomyelitis at NMBU Equine Hospital and Bjerke Equine Hospital during the period 2006-2021 were investigated. Statistical analysis was performed to find prognostic clinical factors.

## **Results**

Of 48 foals, 38 survived. Half of the foals had positive bacteriology results. Of these positive results, half were gram positive. The foals had a median of 1,4 joints affected. Negative prognostic factors included other septic diagnoses, higher number of lesions (joints and osteomyelitic lesions), and higher number of joints affected.

Major weaknesses: Retrospective study design and limited number of cases.

## **Conclusion**

Survival amongst foals treated and hospitalized for septic arthritis/septic osteomyelitis in Norway is comparable to survival in other countries. They received similar treatment and similar diagnostics were performed, as in other countries.

It is possible that number of lesions represents a good measure of severity and prognosis. Diagnostic imaging will therefore be beneficial and should most likely be performed in all cases.

## Referanser

- ADKINS, A. R. 2012. Establishing a diagnosis of septic arthritis/osteomyelitis - a challenging process: Establishing a diagnosis of septic arthritis/osteomyelitis. *Equine veterinary education*, 24, 615-617.
- ALDERSON, M., SPEERS, D., EMSLIE, K. & NADE, S. 1986. ACUTE HAEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS AND SEPTIC ARTHRITIS-A SINGLE DISEASE. *The Journal of Bone And Joint Surgery*, 268-273.
- ALDERSON, M. N., SIDNEY. 1987. Natural history of acute septic arthritis in an avian model. *Journal of Orthopaedic Research: Official journal of the Orthopaedic Research Society and the Bioelectric Repair and Growth Society*, 261-274.
- ANNEAR, M. J., FURR, M. O. & WHITE 2ND, N. A. 2011. Septic arthritis in foals. *Equine veterinary education*, 23, 422-431.
- BANGEN, M., BERGSJØ, B., BJELLAND, A. M., BLAKSTAD, E., DALUM, H. S., GAUSLAA, T., HAADEM, C. S., HANCHE-OLSEN, S., HANSSON, M., HELLINGS, I. R., HENDRICKSON, E., IHLER, C. F., LYNGHOLT, M., MOEN, L., RANHEIM, B., ROPSTAD, E.-O., SUNDE, M., SØRUM, H., ØSTENSEN, H.-K. & ØSTREVIK, L. 2019. *Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hest* [Online]. Available: <https://legemiddelverket.no/veterinermedisin/terapianbefalinger/bruk-av-antibakterielle-midler-til-hest> [Accessed].
- BAXTER, G. M. 1996. Instrumentation and Techniques for Treating Orthopedic Infections in Horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 12, 303-335.
- BECCATI, F., GIALLETTI, R., PASSAMONTI, F., NANNARONE, S., DI MEO, A. & PEPE, M. 2015. ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN 38 HORSES WITH SEPTIC ARTHRITIS/TENOSYNOVITIS. *Vet Radiol Ultrasound*, 56, 68-76.
- BECVAROVA, I. & BUECHNER-MAXWELL, V. 2012. Feeding the foal for immediate and long-term health. *Equine Veterinary Journal*, 44, 149-156.
- BRUSIE, R. W., SULLINS, K. E., WHITE, N. A., 2ND, COFFIN, P. C., PARKER, G. A., ANVER, M. R. & ROSENBERGER, J. L. 1992. Evaluation of sodium hyaluronate therapy in induced septic arthritis in the horse. *Equine Vet J Suppl*, 18-23.
- CHIOLÉRO, R., REVELLY, J. P. & TAPPY, L. 1997. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*, 13, 45s-51s.
- COUSTY, M., DAVID STACK, J., TRICAUD, C. & DAVID, F. 2017. Effect of arthroscopic lavage and repeated intra-articular administrations of antibiotic in adult horses and foals with septic arthritis. *Vet Surg*, 46, 1008-1016.
- DE COZAR, M., SHERLOCK, C., E., K. & T., M. 2017a. Serum Amyloid A (SAA) and Plasma Fibrinogen Concentrations In Horses Following Colic Surgery. *Equine Veterinary Education*, 29, 22-22.
- DE COZAR, M., SHERLOCK, C., KNOWLES, E. & MAIR, T. 2017b. Serum Amyloid A (SAA) and Plasma Fibrinogen Concentrations In Horses Following Colic Surgery. *Equine Veterinary Education*, 29, 22-22.
- DYCE, K. M., SACK, W. O. & WENSING, C. J. G. 2010. *Textbook of veterinary anatomy*, St. Louis, Mo, Saunders Elsevier.
- EMA, USE, C. F. M. P. F. V. & USE, C. F. M. P. F. H. 2019. *Categorisation of antibiotics in the European Union* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf) [Accessed].
- FELLESKATALOGEN. 2021. *Felleskatalogen AS* [Online]. Available: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/om-felleskatalogen> [Accessed].
- FIRTH, E. C. 1983a. Current concepts of infectious polyarthritis in foals. *Equine Veterinary Journal*, 15, 5-9.

- FIRTH, E. C. 1983b. Current concepts of infectious polyarthritis in foals. *Equine Vet J*, 15.
- GLASS, K. & WATTS, A. E. 2017. Septic Arthritis, Physitis, and Osteomyelitis in Foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 33, 299-314.
- GOODRICH, L. R. & NIXON, A. J. 2004. Treatment options for osteomyelitis. *Equine veterinary education*, 16, 267-280.
- HEPWORTH-WARREN, K. L., WONG, D. M., FULKERSON, C. V., WANG, C. & SUN, Y. 2015. Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility patterns, and factors associated with infection and outcome in foals with septic arthritis: 83 cases (1998-2013). *J Am Vet Med Assoc*, 246, 785-793.
- HULTÉN, C. & DEMMERS, S. 2002. Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Vet J*, 34, 693-698.
- HYTTEL, P., SINOWATZ, F. & VEJLSTED, M. 2009. *Essentials of domestic animal embryology*, Edinburgh, Saunders.
- IALENTI, A. & DI ROSA, M. 1994. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions*, 43, 44-47.
- JACOBSEN, S., THOMSEN, M. H. & NANNI, S. 2006. Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *Am J Vet Res*, 67, 1738-1742.
- JOSE-CUNILLERAS, E., CORRADINI, J. V. I., ARMENGOU, L., CESARINI, C. & MONREAL, L. 2012. Energy expenditure of critically ill neonatal foals. *Equine Veterinary Journal*, 44, 48-51.
- LIEPMAN, R. S., DEMBEK, K. A., SLOVIS, N. M., REED, S. M. & TORIBIO, R. E. 2015. Validation of IgG cut-off values and their association with survival in neonatal foals. *Equine Vet J*, 47, 526-530.
- LINDEGAARD, C., THOMSEN, M. H., LARSEN, S. & ANDERSEN, P. H. 2010. Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. *Vet Anaesth Analg*, 37, 171-85.
- LINDEGAARD, C., VAN GALEN, G., AARSVOLD, S., BERG, L. C. & VERWILGHEN, D. 2020. Haematogenous septic arthritis, physitis and osteomyelitis in foals: A tutorial review on pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Equine veterinary education*.
- LOFTIN, P. G., BEARD, W. L., GUYAN, M. E. & WHITE, B. J. 2016. Comparison of Arthroscopic Lavage and Needle Lavage Techniques, and Lavage Volume on the Recovery of Colored Microspheres From the Tarsocrural Joints of Cadaver Horses. *Veterinary Surgery*, 45, 240-245.
- LOTZ, M., CARSON, D. A. & VAUGHAN, J. H. 1987. SUBSTANCE-P ACTIVATION OF RHEUMATOID SYNOVIOCYTES - NEURAL PATHWAY IN PATHOGENESIS OF ARTHRITIS. *SCIENCE*, 235, 893-895.
- LAAKE, P. 2007. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*, Oslo, Gyldendal akademisk.
- MAGDESIAN, K. G. 2017. Antimicrobial Pharmacology for the Neonatal Foal. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 33, 47-65.
- NEIL, K. M., AXON, J. E., BEGG, A. P., TODHUNTER, P. G., ADAMS, P. L., FINE, A. E., CARON, J. P. & ADKINS, A. R. 2010. Retrospective study of 108 foals with septic osteomyelitis. *Aust Vet J*, 88, 4-12.
- NEWQUIST, J. M. & BAXTER, G. M. 2009. Evaluation of plasma fibrinogen concentration as an indicator of physeal or epiphyseal osteomyelitis in foals: 17 cases (2002-2007). *J Am Vet Med Assoc*, 235, 415-419.
- O'BRIEN, T. J., ROSANOWSKI, S. M., MITCHELL, K. D., CARRICK, J. B., BUTT, T. D. & ADKINS, A. R. 2021a. Factors associated with survival and racing performance of 114 Thoroughbred foals with septic arthritis compared with maternal siblings (2009-2015). *Equine Vet J*, 53, 935-943.
- O'BRIEN, T. J., ROSANOWSKI, S. M., MITCHELL, K. D., CARRICK, J. B., BUTT, T. D. & ADKINS, A. R. 2021b. Factors associated with survival and racing performance of 114 Thoroughbred foals



- with septic arthritis compared with maternal siblings (2009-2015). *Equine Veterinary Journal*, 53, 935-943.
- ORCIANI, M., FINI, M., DI PRIMIO, R. & MATTIOLI-BELMONTE, M. 2017. Biofabrication and Bone Tissue Regeneration: Cell Source, Approaches, and Challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 5.
- PARADIS, M. R. 2010. Septic arthritis in the foal: What is the best imaging modality? *Equine veterinary education*, 22, 334-335.
- PLATT, H. 1977. Joint-III and other Bacterial Infections on Thoroughbred Studs. *Equine Veterinary Journal*, 9, 141-145.
- RICHARDSON, D. W. & AHERN, B. J. 2012. Chapter 85 - Synovial and Osseous Infections. In: AUER, J. A. & STICK, J. A. (eds.) *Equine Surgery (Fourth Edition)*. Saint Louis: W.B. Saunders.
- RINGEN, J. I. 2021, 01.11. *Statistikk og tall som teller for 2020* [Online]. Available: <http://www.travsport.no/Nyhetsarkiv/2021/Januar/Statistikk-2020/> [Accessed 01.11. 2021].
- ROBINSON, J. A., ALLEN, G. K., GREEN, E. M., FALES, W. H., LOCH, W. E. & WILKERSON, C. G. 1993. A prospective study of septicemia in colostrum-deprived foals. *Equine Vet J*, 25, 214-9.
- SANCHEZ-TERAN, A. F., J.L., B., HENDRICK, S., RIDDELL, L., MUSIL, K., HOFF, B. & RUBIO-MARTINEZ, L. M. 2016. Effect of repeated through-and-through joint lavage on serum amyloid A in synovial fluid from healthy horses. 30-33.
- SMITH, L. J., MARR, C. M., PAYNE, R. J., STONEHAM, S. J. & REID, S. W. J. 2004. What is the likelihood that Thoroughbred foals treated for septic arthritis will race? *Equine Vet J*, 36, 452-456.
- STEEL, C. M., HUNT, A. R., ADAMS, P. L., ROBERTSEN, I. D., CHICKEN, C., YOVICH, J. V. & STICK, J. A. 1999. Factors associated with prognosis for survival and athletic use in foals with septic arthritis: 93 cases (1987-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- STUDDERT, V. P., GAY, C. G. & BLOOD, D. C. 2012. *Saunders comprehensive veterinary dictionary*, Edinburgh, Elsevier.
- THEELEN, M. J. P., WILSON, W. D., BYRNE, B. A., EDMAN, J. M., KASS, P. H. & MAGDESIAN, K. G. 2019. Initial antimicrobial treatment of foals with sepsis: Do our choices make a difference? *Vet J*, 243, 74-76.
- VOS, N. J. & DUCHARME, N. G. 2008. Analysis of factors influencing prognosis in foals with septic arthritis. *Irish veterinary journal (2011)*, 61, 102-106.
- WORMSTRAND, B. H., NORGES MILJØ- OG BIOVITENSKAPELIGE UNIVERSITET INSTITUTT FOR SPORTS- OG, F. & NORGES MILJØ- OG BIOVITENSKAPELIGE, U. 2019. *The role of the blood supply to growth cartilage in physeal osteochondrosis and septic arthritis/osteomyelitis in foals and pigs = Vekstbruskens blodtilførsel i fyseal osteochondrose og septisk artritt/osteomyelitt hos hest og gris*. 2019:73, Department of Companion Animal Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Norwegian University of Life Sciences.
- WRIGHT, I. M., SMITH, M. R. W., HUMPHREY, D. J., EATON-EVANS, T. C. J. & HILLYER, M. H. 2003. Endoscopic surgery in the treatment of contaminated and infected synovial cavities. *Equine Vet J*, 35, 613-619.
- WRIGHT, L., EKSTRØM, C. T., KRISTOFFERSEN, M. & LINDEGAARD, C. 2017. Haematogenous septic arthritis in foals: Short- and long-term outcome and analysis of factors affecting prognosis. *Equine veterinary education*, 29, 328-336.



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

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