



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
SportFaMed

Fordypningsoppgave 2024, 15 stp
Smådyrdifferensiering

Karakterisering av immunmediert polyartritt hos hund

Description and outcome of dogs with immune
mediated polyarthritis

Anine Fahre,
Synne Malene Høyrem Gabrielsen,
Tonje Sunde
Kull 2018

Kristin Paaske Anfinsen,
Sivert Nerhagen

Innhold

1 Forord	5
2 Sammendrag	6
3 Forkortelser og definisjoner	8
4 Innledning.....	12
4.1 Leddets anatomi og fysiologi	12
4.2 Patogenesen ved leddskade	12
4.3 Immunforsvaret	13
4.4 Autoimmunitet	15
4.5 Hypersensitivitet.....	16
4.6 Immunmediert polyartritt	16
4.6.1 Erosiv polyartritt	17
4.6.2 Ikke-erosiv polyartritt.....	18
4.7 Signalement.....	24
4.8 Presentasjon og kliniske tegn	25
4.9 Diagnose.....	26
4.9.1 Artrocentese og analyse av synovialvæske	26
4.9.2 Hematologisk og biokjemisk blodanalyse.....	27
4.9.3 Urinanalyse.....	28
4.9.4 Flåttbåren sykdom	28
4.10 Behandling	29

4.10.1	Glukokortikoider	30
4.10.2	Azatioprin.....	31
4.10.3	Ciklosporin.....	32
4.10.4	Andre immunmodulerende legemidler.....	33
4.11	Tilbakefall	35
4.12	Utfall.....	35
5	Formål	37
6	Materiale og metoder	38
6.1	Materiale.....	38
6.1.1	Studietype.....	38
6.1.2	Innsamling av data	38
6.1.3	Inklusjons- og eksklusjonskriterier	39
6.1.4	Variabler.....	40
6.2	Metode.....	41
7	Resultater.....	42
7.1	Utvalget	42
7.2	Signalement.....	43
7.3	Reise- og medikamenthistorikk.....	45
7.4	Presentasjon og kliniske tegn	46
7.5	Avvik på diagnostiske tester	48
7.6	Primær versus sekundær IMPA.....	55
7.7	Behandling	56

7.8 Bivirkninger	57
7.9 Innledende behandlingsrespons.....	58
7.10 Tilbakefall	58
7.11 Utfall.....	60
8 Diskusjon.....	63
8.1 Klassifiseringen av IMPA	63
8.2 Signalement	64
8.3 Reise- og medikamenthistorikk.....	65
8.4 Presentasjon og kliniske tegn	66
8.5 Avvik på diagnostiske tester	68
8.6 Behandling	75
8.7 Innledende behandlingsrespons og tilbakefall	76
8.8 Utfall.....	78
9. Studiens begrensninger og generaliserbarhet	80
10 Konklusjon	81
11 Takk til bidragsytere.....	83
12 Summary	84
13 Referanser.....	86
14 Vedlegg	96

1 Forord

Vi er tre veterinærstudenter med interesse for indremedisin, som synes at autoimmune sykdommer er et spennende og krevende tema. Immunmediert polyartritt er en diagnose vi har hatt minimalt med undervisning om, og som vi derfor tenkte ville være et spennende emne å fordype seg i. Sykdommen er i tillegg assosiert med flere andre tilstander, noe som gjorde læringsutbyttet enda større.

Siden DyrID i desember 2023 inkluderte diagnosen «immunmediert polyartritt» i sitt diagnoseregister «Pyramidion», er allerede 64 pasienter blitt registrert med denne diagnosen i Norge. Dette er innen de tre og en halv første månedene med bruk av diagnosekoden. I tillegg kommer trolig pasienter som fortsatt registreres under andre lignende diagnosenavn. Dermed er sykdommen noe vi trolig vil støte på i klinisk praksis som veterinærer, og dette har inspirert oss til å skrive en oppgave som kan gi god informasjon til norske smådyrpraktikere om de fleste aspektene ved sykdommen.

2 Sammendrag

Tittel: Karakterisering av immunmediert polyartritt hos hund

Forfattere: Anine Fahre, Synne Malene Høyrem Gabrielsen og Tonje Sunde

Veileder: Kristin Paaske Anfinsen og Sivert Nerhagen, Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Immunmediert polyartritt (IMPA) hos hund er en sykdom som skyldes deponering av immunkomplekser i synovialmembranen med påfølgende utvikling av leddbetennelse. En endelig diagnose settes ved funn av en steril nøytrofil inflammasjon ved leddaspirat fra to eller flere ledd. Sykdommen finnes i erosive og ikke-erosive former, hvor de ikke-erosive er langt vanligere. De ikke-erosive klassifiseres på mange ulike måter, men er i denne studien delt inn i en primær og sekundær variant. Primær IMPA mistenkes hvis en har utelukket mulige underliggende årsaker, mens sekundær IMPA diagnostiseres ved funn av slike triggere. Formålet med denne retrospektive studien var å karakterisere IMPA i den norske hundepopulasjonen ved å se på journalene til pasienter som hadde fått denne diagnosen ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr mellom 2020 og 2023. Blant de 22 hundene med diagnosen var medium og store hunderaser overrepresentert, med Nova Scotia duck tolling retriever, whippet og flat coated retriever som hyppigst forekommende. De fleste hundene var mellom to og fire år ved diagnose, og det var ingen kjønnsdisposisjon. De vanligste kliniske tegnene var nedsatt allmenntilstand, leddfylling, leddsmerter, halthet, feber og nedsatt matlyst.

Leddaspirat ble hyppigst tatt av carpal- og tarsalledd. De vanligste avvikene på hematologisk blodanalyse var nøytrofil leukocytose, mild trombocytopeni og mild ikke-regenerativ anemi. På biokjemisk serumanalyse var forøket CRP, ALP, AST og CK, samt hypoalbuminemi og hyperglobulinemi hyppigste forekommende avvik. Utredning med blodanalyse, urinanalyse, serologiske tester og bildediagnostikk ble brukt for å finne eventuelle underliggende årsaker til

IMPA. Vi fant at 91 % av studieutvalget hadde primær IMPA. Hundene ble behandlet med glukokortikoider som monoterapi eller med kombinasjonsterapi med et annet immundempende legemiddel i tillegg. Det var 19 hunder med tilgjengelig informasjon etter diagnosetidspunkt, og av disse hadde 17 god respons på behandling. Tilbakefall ble for disse rapportert hos 53 %, hvorav 50 % fikk flere tilbakefall. Blant de 19 med tilgjengelig oppfølgingsinformasjon tolv måneder etter diagnose var 47 % friske og stod ikke lengre på medisiner, 37 % stod fortsatt på medisiner og tre hunder (16%) var avlivet. Én av hundene var avlivet av andre årsaker, og derfor var det ved tolv måneder etter diagnose totalt 11 % av hundene avlivet som følge av IMPA.

3 Forkortelser og definisjoner

ACTH	Adrenokortikotropt hormon
ALP	Alkalisk fosfatase
ALT	Alanin aminotransferase
AST	Aspartat aminotransferase
BID	To ganger daglig
CK	Kreatinin kinase
CRP	C-reaktivt protein
CSF	Cerebrospinalvæske
CT	Computertomografi
EOD	Annenhver dag
EP	Erosiv polyartritt
FNA	Finnålsaspirat
GI	Gastrointestinal
IL-2	Interleukin-2
IMHA	Immunmediert hemolytisk anemi

IMPA	Immunmediert polyartritt
KI	Konfidensintervall
NSAIDs	Non-steroidie antiinflammatoriske legemidler
PCR	Polymerase kjedereaksjon
PU/PD	Polyuri/polydipsi
SID	En gang daglig
SLE	Systemisk lupus erythematosus
SRMA	Steroid-responsiv meningitt og arteritt
UPC	Urin protein til kreatinin ratio
ANA-test	Test som brukes til å detektere autoantistoffer mot nukleære komponenter. Testen brukes i diagnostisering av SLE, og et høyt antistofftiter støtter diagnosen
Autoantistoffer	Antistoff som reagerer på egne antigener
Azotemi	Økt nivå av urinpliktige stoffer i blod

Cytokiner og kjemokiner	Signalmolekyler som er med på å kontrollere immunsystemets aktivitet. Kjemokiner er en form for cytokiner som aktiverer og rekrutterer betennelsesceller
Kombinasjonsterapi	Bruk av to eller flere medikamenter for å behandle en tilstand
Monoterapi	Behandling av en tilstand med ett enkelt medikament
Lymfadenopati	Én eller flere lymfeknuter er forstørret
«Permissive» hormoner	Hormoner som har effekter på cellenes evne til å reagere på andre hormoner. Glukokortikoider har denne effekten for katekolaminer
Protease	En type enzym som kan spalte proteiner i mindre bestanddeler
Pyramidion	Diagnoseregister som brukes av flere dyreklinikker i Norge
Sarkolemma	Cellemembranen som omgir en skjelett- eller hjertemuskelcelle
SediVue	En maskin som analyserer urinsediment
Spesifikk vekt	Mål på konsentrasjonen av oppløste stoffer i urinen (tettheten) sammenlignet med vann

Urinstrips

Reagensstrimler som tester for ulike verdier (urobilinogen, glukose, bilirubin, ketoner, blod, pH, protein, nitritt og leukocytter) i urinen

4 Innledning

4.1 Leddets anatomi og fysiologi

Polyartritt er betegnelsen på en betennelse som angår flere ledd, og er en tilstand som kan ses hos mange arter. Et ledd er en forbindelse som tillater bevegelse mellom to knokler. De ulike leddene kan deles i fibrøse ledd, bruskledd og synoviale ledd (Singh, 2018). Synoviale ledd er den hyppigst affiserte leddtypen ved polyartritt. Synovialledd inneholder et væskefylt hulrom omsluttet av en leddkapsel. Denne kapselen består av et ytre fibrøst lag, og en indre synovialmembran med celler som produserer leddvæske, også kalt synovialvæske. Væsken er et plasmafiltrat bestående av hyaluronsyre, det vannløselige glykoproteinet lubricin, proteinaser og kollagenaser (Zachary, 2016). Synovialvæsken i friske ledd er nærmest uten celler, og hos hunder er det normalt under 3000 hvite blodceller per mikroliter leddvæske (Nelson & Couto, 2020).

Leddoverflatene i synoviale ledd er dekket av hyalin leddbrusk, som gir en glatt overflate som minsker friksjon ved bevegelse av leddet. Leddbrusken består av vann, celler (chondrocytter), kollagenfibre, proteiner og aggregater av proteoglykaner (Zachary, 2016). Proteoglykaner består av karbohydrater festet til protein, og har en stor vannbindende evne (Fossum, 2023a). Det subkondrale beinvevet ligger under leddbrusken og bidrar til en viktig del av et ledde trykkabsorberende egenskaper (Zachary, 2016).

4.2 Patogenesen ved leddskade

Hunder kan rammes av både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske leddlidelser, som begge kan føre til betydelige skader. Et vanlig klinisk funn i akutfasen er leddfylling, som en

følge av at skade på synovialmembranen forårsaker en økning i produksjonen og endring i sammensetningen av synovialvæsken. Den vanligste årsaken er en betennelse i synovialmembranen, en såkalt synovitt (Ford & Mazzaferro, 2012). Inflammasjonen gir økt vaskulær permeabilitet, og kjemokiner fører til at en økt mengde hvite blodceller kommer ut i synovialvæsken. Sammen fører dette til en fortynnet leddvæske, med mer proteiner og celler enn normalt. Betennesceller, men også chondrocytter og synoviocytt, kan produsere lysosomale enzymer som kan bryte ned leddbrusken (Zachary, 2016).

Når leddbrusken utsettes for skade, har den minimal evne til regenerasjon. Små defekter i brusken overflate vil kunne persistere over lang tid, og selv om chondrocyttene kan dele seg og være til stede rundt defektene, vil de være lite effektive i å fylle ut disse. Når brusken slites vekk tilstrekkelig, vil det dannes erosjoner ned til et blottlagt subkondralt beinvev. Dette beinvevet har gjerne da blitt «eburnert», som er betegnelsen på et fortykket eller sklerotisk beinvev med glatt overflate (Zachary, 2016).

Selve synovialmembranen reagerer som regel på inflammasjon med å bli fortykket på grunn av hypertrofi og hyperplasi. Det kan også dannes en struktur kalt «pannus», som er et fibrovaskulært vev som legger seg som en membran over leddoverflaten. Pannus kan utvikles ved kroniske betennelser i synovialmembranen, og ved immunmedierte lidelser som reumatoid artritt (Zachary, 2016).

4.3 Immunforsvaret

Immunforsvaret er kroppens forsvar mot sykdom, spesielt mot infeksjøs sykdommer (Abbas *et al.*, 2016). Det deles inn i en medfødt og en ervervet eller adaptiv del. Den medfødte delen

er første- og andrelinjeforsvaret i kroppen, hvor først fysiske barrierer som hud og slimhinner prøver å hindre patogener i å slippe inn i kroppen, mens andrelinjen er celler og proteiner som møter patogener som kommer seg gjennom barrierene (Lunde, 2018). Der vil de angripes av leukocytter som nøytrofile granulocytter, makrofager, «natural killer cells», og ulike proteiner som for eksempel proteiner i komplementsystemet. Nøytrofile granulocytter er celletypen som først responderer ved de fleste infeksjoner, særlig bakterielle. Komplementsystemet består av proteiner som både har antimikrobielle effekter og er viktige signalproteiner i en immunreaksjon. Systemet aktiveres igjennom en kaskadereaksjon, som for eksempel kan starte ved at antistoffer binder seg til mikrober eller antigener. (Abbas *et al.*, 2016).

Det ervervede immunforsvaret er langt mer spesialisert enn det medfødte, og tilpasser seg ulike typer infeksjoner. Det består i hovedsak av to typer lymfocytter, hvor B-celler utgjør det humorale immunsystemet, og T-celler det cellemedierte immunsystemet. I det humorale systemet vil aktiverte B-celler utvikle seg til plasmaceller som produserer antistoffer. På celleoverflaten har B-cellene flere identiske antigenbindende reseptorer, som bare kan bindes til én type antigen. Hvis riktig B-celle treffer på et antigen som binder til reseptorene, vil cellen respondere med å starte produksjonen av antistoffer, som er løselige reseptorer i ulike vevsvæsker, for eksempel i blodet. Når disse antistoffene binder seg til antigener, kan de ha ulike effekter basert på type antistoff. Eksempler på virkninger de kan ha er blant annet nøytraliserende effekt på mikrober og toksiner, aktivering av komplementsystemet, og signalisering til makrofager og nøytrofile granulocytter om at disse bør fagocyttere og destruere de antistoff-merkede mikrobene (Abbas *et al.*, 2016).

Mens antistoffene i det humorale immunsystemet kan binde seg til invaderende mikrober i blod eller andre vevsvæsker og føre til destruksjon av disse, kan T-cellene i det celledierte immunsystemet utvikle seg til cytotoksiske celler som er i stand til å drepe infiserte celler. De er altså spesialiserte på å bekjempe intracellulære mikroorganismer, som for eksempel virus (Fossum, 2023b).

4.4 Autoimmunitet

Når mekanismene som normalt skal opprettholde immunsystemets toleranse ovenfor kroppens eget vev ikke fungerer, vil det kunne reagere mot og angripe egne antigener. Dette kalles autoimmunitet (Abbas *et al.*, 2016). For at immunsystemet ikke skal reagere på kroppens egne bestanddeler, finnes det prosesser som selekterer ut selv-reaktive lymfocytter. I tillegg til å tolerere egne antigener, må immunforsvaret også tolerere kommensale mikrober som lever i dyret. Immunologisk toleranse dannes både i de sentrale lymfoide organene som tymus og beinmarg, og i perifere lymfoide organer som lymfeknuter, samt i perifere vev. I de sentrale lymfoide organene møter umodne lymfocytter egne antigener. Umodne T-celler som reagerer mot egne antigener, kan gå inn i apoptose, mens modne T-celler i perifere vev kan bli anergiske og ikke gi en immunrespons. Regulatoriske hjelpe-T-celler kan også utvikles for å hindre angrep på eget vev. Umodne B-celler som reagerer sterkt mot eget vev kan endre reseptor, gjennomgå apoptose eller bli anergiske. I perifere vev utvikles immunologisk toleranse hos B-celler gjennom apoptose, anergi og blokkering av reseptorer. T-cellene spiller en viktig rolle i å forhindre stimulering av B-cellene. Likevel er ikke disse sikkerhetsmekanismene ufeilbare og autoimmunitet kan utvikle seg (Tizard, 2018).

4.5 Hypersensitivitet

Ved immunmedierte sykdommer menes sykdommer som skyldes at immunforsvarets respons er overdreven eller unormal, og fører til skade på organer eller kroppens egne celler. Denne typen patologisk immunreaksjon kalles hypersensitivitet, og kommer som en respons på et infeksiosøst agens, eller på grunn av autoimmunitet. Hypersensitivitetsreaksjonene deles i fire kategorier ut fra mekanismene som fører til skade; hurtig (type I), antistoffmediert (type II), immunkompleksmediert (type III) og T-cellemediert (type IV) hypersensitivitet. Type III er den mest aktuelle typen for sykdomsprosessene som blir beskrevet i denne oppgaven. Denne formen kalles gjerne også en immunkompleksmediert hypersensitivitet (Abbas *et al.*, 2016). Et immunkompleks er kombinasjonen av et antigen og et antistoff, og disse vil typisk aktivere immunsystemet inkludert komplementsystemet. Ved denne typen hypersensitivitet vil løselige immunkomplekser dannes i blodet, og disse vil kunne deponeres i vev. Deponeringen skjer gjerne i veggen av blodkar, i glomeruli i nyrene eller i synovialhinnene i ledd, som er steder hvor blodplasma filtreres under et høyt trykk. Immunkompleksene vil aktivere komplementsystemet, som igjen tiltrekker nøytrofile granulocytter som frigjør enzymer og oksidanter som gir en akutt betennelse og vevsskade. Vaskulitt, glomerulonefritt og artritt er alle typiske resultater av denne formen for hypersensitivitet (Løvik, 2023).

4.6 Immunmediert polyartritt

Immunmediert polyartritt (IMPA) er den vanligste inflammatoriske leddsykdommen hos hund (Ettinger *et al.*, 2017). Sykdommen kan gi store smerter, og har stor påvirkning på livskvaliteten til hundene (Johnson & Mackin, 2012a). Immunmediert polyartritt er et vidt begrep som videre klassifiseres i ulike undergrupper. Disse skiller seg fra hverandre på flere måter, inkludert patofysiologi, etiologi og diagnostiske funn. Subklassifisering av pasientene

er viktig da dette påvirker behandling og prognose.

4.6.1 Erosiv polyartritt

Erosive polyartritter (EP) utgjør omtrent 1 % av alle polyartitter hos hund, og er langt sjeldnere enn ikke-erosive former (Johnson & Mackin, 2012a). Radiologisk synlig subkondral beindestruksjon er karakteristisk for EP. Den vanligste formen for EP er reumatoid artritt. Patogenesen bak reumatoid polyartritt er ikke fullstendig forstått. Antistoffer mot antistoffene IgG, IgM og IgA er funnet i blod og leddvæske fra hunder med reumatoid polyartritt. Disse autoantistoffene kalles reumatoide faktorer. Autoantistoffene binder seg til IgG, IgM og IgA i synovialmembranen som trigger en immunaktivering. Dette vil videre føre til fortykkelse av synovialmembranen og dannelse av pannus som kan invadere sener, ligamenter og subkondralt beinvev. Beindestruksjonen som gir de radiologiske forandringene forårsakes av proteolytiske enzymer fra immunceller, som bryter ned brusk og subkondralt beinvev. Om sykdomsprosessen får fortsette, vil hunden ende opp med svært ustabile ledd som vil kunne sublukkere og luksere (Nelson & Couto, 2020).

Reumatoid polyartritt rammer hovedsakelig små- og miniatyr hunderaser, med en gjennomsnittlig vekt på 8 kg. Tilstanden er sett hos hunder fra ni måneder til 13 år, men de fleste er unge til middelaldrende. I tidlig fase er det ikke mulig å skille erosiv fra ikke-erosiv polyartritt basert på kliniske tegn. Radiologiske forandringer kan også være små eller ikke påvisbare på et tidlig stadium. Litteraturstudien fra Johnson og Mackin har beskrevet at det kan ta opptil seks måneder før man ser radiologiske forandringer. Selv om EP er sjeldent, er det viktig at det settes en definitiv diagnose da det har prognostisk betydning. Sykdommen er progressiv og mange hunder vil allerede ha irreversible skader i leddene før diagnosen settes.

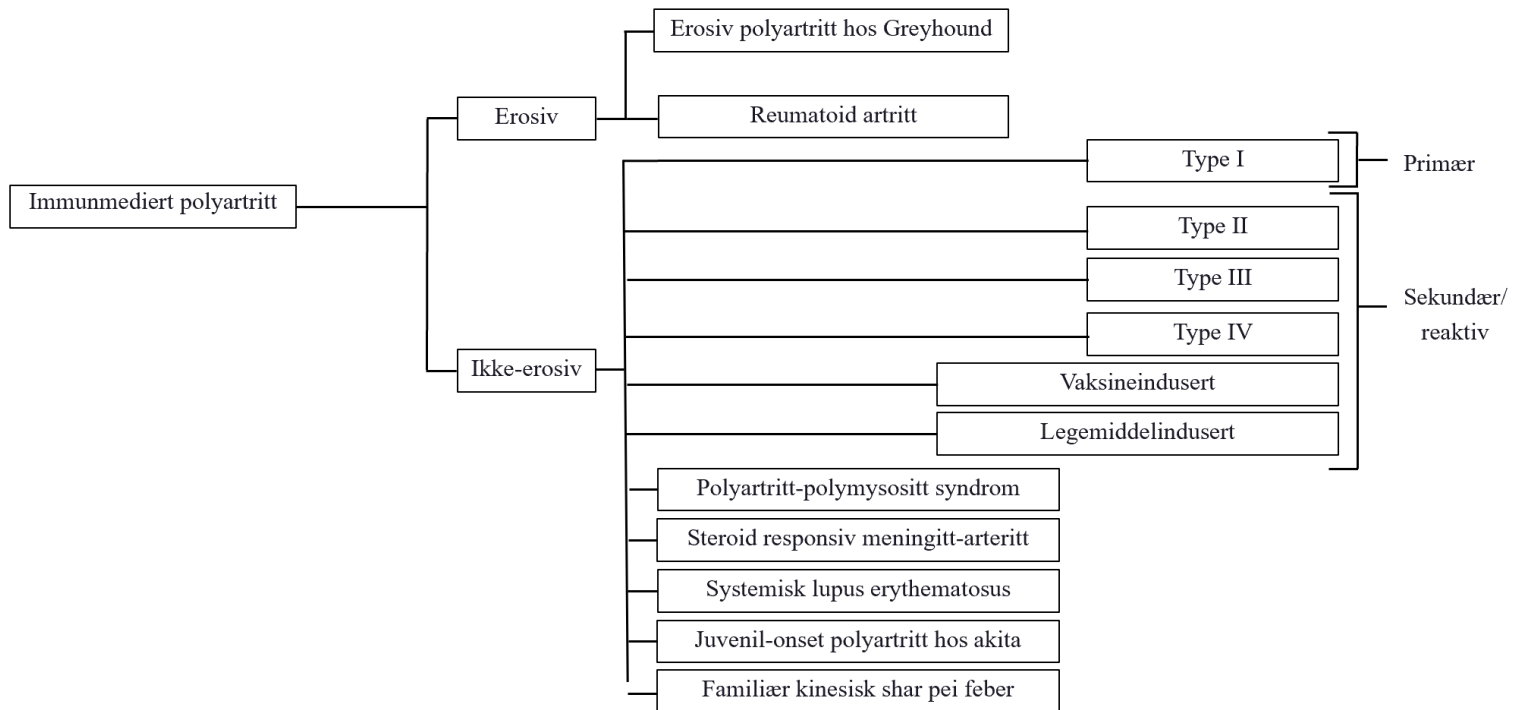
Behandling vil kunne forsinke sykdomsutviklingen, men ikke stoppe den. Prognosen er derfor avventende til dårlig (Johnson & Mackin, 2012a).

4.6.2 Ikke-erosiv polyartritt

Ikke-erosiv polyartritt kjennetegnes av en nøytrofil inflammasjon i ledd uten radiologiske forandringer, og er langt vanligere enn en EP (Johnson & Mackin, 2012a). Sykdomstilstanden er antatt å være sekundær til immunkompleksformasjon og deponering i synovialmembranen, altså en type III hypersensitivitetsreaksjon (Nelson & Couto, 2020). Det er mange ulike årsaker til sykdommen, og grovt sett kan man dele den inn i primær og sekundær IMPA. Ved primær IMPA finner man ingen underliggende årsak, i motsetning til sekundær IMPA der polyartritten er sekundær til antigenstimulering ved for eksempel infeksjon, neoplasi eller bruk av legemidler. Terminologien i litteraturen angående IMPA er noe forvirrende. De fleste artikler bruker en inndeling som baserer seg på en av de første publiserte artiklene om emnet (Bennett, 1987; Rondeau *et al.*, 2005; Johnson & Mackin, 2012a; Pettersson, 2020). Her kategoriseres IMPA inn i en undergruppe om man finner en kjent årsak, og hvis ikke kategoriseres den som idiopatisk. Kjente årsaker til IMPA er vaksineindusert, legemiddelindusert, del av annen immunmediert sykdom som inkluderer polyartritt-polymyositt syndrom, steroid responsiv meningitt-arteritt (SRMA) og systemisk lupus erythematosus (SLE), eller en kjent rasespesifikk polyartropati. De to mest beskrevne rasespesifikke polyartropatiene er familiær kinesisk shar pei feber og juvenilt onset av polyartritt hos akita (Johnson & Mackin, 2012a; Pettersson, 2020).

Immunmediert polyartritt som ikke kunne kategoriseres inn i overnevnte grupper ble av Bennett i 1987 klassifisert som idiopatisk IMPA type I til IV (Bennett, 1987). Ved type II til IV var polyartritten assosiert med en kjent trigger, men ble likevel regnet som undergrupper

av idiopatisk IMPA. I vår studie vil kun type I kategoriseres som idiopatisk. Figur 1 viser en skjematisk fremstilling av inndelingen av IMPA.



Figur 1: Inndeling av immunmediert polyartritt (Bennett, 1987; Rondeau et al., 2005; Johnson & Mackin, 2012a; Pettersson, 2020)

Idiopatisk type I

Den vanligste formen for polyartritt hos hund er primær IMPA (idiopatisk type I), hvor mellomstore og store raser er overrepresentert. De fleste hundene er mellom 2,5 og 4,5 år, men alle aldre kan affiseres. De presenterer gjerne med periodisk feber, stivhet, og halthet, og hos de fleste er flere ledd involvert med tarsal- og carpalledd hyppigst affisert. Mellom 50 og 80 % av hundene har en palperbar leddfylling. Ikke alle hundene viser tegn til halthet og tas heller med til veterinær på grunn av nedsatt allmenntilstand, feber og/eller anoreksi (Nelson & Couto, 2020).

Immunmediert polyartritt type II, III og IV

Immunmediert polyartritt type II, III og IV går gjerne under fellesbetegnelsen reaktiv eller sekundær polyartritt. Ved type II trigges sykdommen av en betennelsestilstand utenfor leddet. Dette fører til at immunkomplekser deponeres i synovialmembranen, aktiverer komplementsystemet, og videre skaper leddbetennelse. I litteraturen er det dokumentert mange sykdomstilstander som har ført til IMPA, blant annet prostatitt, endokarditt, pankreatitt og diskospondylitt (Nelson & Couto, 2020). Polyartritt type III er assosiert med sykdom i GI-kanalen primært, men leversykdom har også blitt inkludert (Rondeau *et al.*, 2005). Humant har denne sammenhengen mellom polyartritt og GI-sykdom lenge vært kjent hos pasienter med ulcerativ kolitt (Bennett, 1987). En mulig årsak til sammenhengen kan være at en inflammasjon i GI-traktus øker tarmens permeabilitet for ulike antigener, som fører til økt immunkompleksdannelse. Hos hunder med GI-sykdom er polyartritten forbigående, og opphører når GI-sykdommen er under kontroll (Johnson & Mackin, 2012a). Type IV polyartritt ses sekundært til neoplasi utenfor ledd, og skyldes neoplastisk antigenstimuli og immunkompleksdannelse. Dette er den minst vanlige årsaken til polyartritt. Neoplasi som er beskrevet assosiert med type IV polyartritt inkluderer renalt adenokarsinom, plateepitelkarsinom, lymfom og mamma-karsinom (Johnson & Mackin, 2012a).

Vaksineindusert

Vaksinasjon er en mulig trigger for IMPA, og mistenkes hvis kliniske tegn oppstår innen 30 dager fra vaksinasjonstidspunkt. I en studie ble fire hunder med mistanke om vaksineindusert polyartritt beskrevet (Kohn *et al.*, 2003). Hundene presenterte med stivhet, feber og leddfylling 3-15 dager etter at ulike typer polyvalente vaksiner hadde blitt gitt. Diagnostisk var det ikke mulig å skille de mistenkt vaksineinduserte fra de med primær IMPA, og

mistanken var kun basert på opplysninger om vaksinasjonsdato. Hundene ble behandlet med NSAIDs og doksisyklin, og viste en rask bedring i kliniske tegn. Vaksineindusert polyartritt er vanligvis forbigående og går over innen få dager, i motsetning til primær IMPA som ofte krever et lengre behandlingsforløp (Johnson & Mackin, 2012a). Det er få studier som ser på hyppigheten av vaksineindusert IMPA. En retrospektiv kasus-kontroll studie beregnet odds ratio for utvikling av IMPA etter vaksinasjon sammenlignet med en kontrollgruppe, og det ble ikke funnet en økt risiko (Idowu & Heading, 2018). Det er derfor mulig at utviklingen av IMPA hadde skjedd uavhengig av vaksinasjon hos disse hundene. Studien konkluderte med at større populasjoner må undersøkes for å kunne se på sammenhengen nærmere.

Legemiddelindusert

Legemiddelindusert polyartritt er rapportert for mange ulike legemidler, og kan forekomme etter nylig oppstart av medisiner, men også etter langtidsbruk. Legemiddelgruppen som hyppigst er sett i sammenheng med IMPA er sulfonamider, og da særlig hos rasen dobermann (Giger *et al.*, 1985; Cribb & Spielberg, 1990). Det er funnet en forskjell i detoksifisering av sulfonamider hos dobermann sammenlignet med andre raser, noe som fører til at dobermann er mer utsatt for toksisitet ved behandling. Andre legemidler som er rapportert å kunne utløse IMPA er fenobarbital, erythropoietin, penicillin, lincomycin, erytromycin og cefalosporiner. I de fleste tilfeller vil kliniske tegn forsvinne to til syv dager etter seponering av legemiddelet (Johnson & Mackin, 2012a).

Polyartritt-polymyositt syndrom

Av og til kan polyartritt oppstå etter en periode med generalisert eller fokal muskelsmerte, og klassifiseres da som en del av et polyartritt-polymyositt syndrom. De fleste tilfellene av

syndromet er sett hos spaniel-raser, men det er også beskrevet hos andre raser, inkludert whippet. Hundene presenterer ofte med smerter i ledd og muskler, i tillegg til feber.

Ubehandlet vil sykdommen kunne gi utvikling av fibrose, kontrakturer og nedsatt bevegelighet. Ved undersøkelse av muskelbiopsier fra disse hundene er det funnet IgG deponert i sarkolemma i muskelceller, i tillegg til IgG, IgM, komplement og makrofager deponert i synovialmembranen (Johnson & Mackin, 2012a).

Steroid responsiv meningitt-arteritt (SRMA)

Steroid responsiv meningitt-arteritt er en av de vanligste formene for meningitt diagnostisert hos hund. De vanligste kliniske tegnene er feber (50-90 %), nakkesmerter, og at hunden er motvillig til å bevege seg (Nelson & Couto, 2020). Dette kommer av en samtidig betennelse i både hjernehirner og tilhørende blodkar (Tipold & Schatzberg, 2010). Ved klinisk undersøkelse er det typisk at hundene viser tegn til smerte særlig ved fleksjon og ekstensjon av nakken (Webb *et al.*, 2002). Hundene har svært sjeldent nevrologiske avvik. Ved analyse av cerebrospinalvæsken (CSF) ses en markert nøytrofil eller blandet nøytrofil og monocytær inflammasjon, og bakteriell dyrkning er negativ (Webb *et al.*, 2002). Sykdommen ses oftest hos unge (6-18 mnd.) hunder av mellomstore raser, med enkelte rase-assosierte former hos blant annet beagle og Nova Scotia duck tolling retriever. I en studie ble det sett at 46 % av hundene med IMPA og nakkesmerter hadde SRMA (Webb *et al.*, 2002). I en nyere studie med et større studieutvalg ble IMPA diagnostisert hos 31 av 350 hunder med SRMA, noe som utgjorde en andel på 9 % (Gonçalves *et al.*, 2022).

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Systemisk lupus erythematosus er en sjelden multisystemisk og immunmediert sykdom som både fører til dannelse av antistoffer mot spesifikke vevsproteiner (hypersensitivitet type II), i tillegg til dannelse av immunkomplekser (hypersensitivitet type III) og i mindre grad en T-cellemediert hypersensitivitet (type IV). Dette fører til skade på multiple organer (Nelson & Couto, 2020). Etersom alle organsystemer kan affiseres ved SLE er det bred variasjon i kliniske tegn. Det er beskrevet at opptil 100 % av hundene har feber, og 91 % presenterer med stivhet og halthet på grunn av en immunmediert polyartritt. I tillegg har opptil 65 % hudlesjoner, og noen presenterer med tegn på nyresvikt sekundært til glomerulonefritt. Sykdommen er antatt arvelig, og flere raser er overrepresentert. Hos mennesker er 90 % av pasientene med SLE kvinner, men det er ikke sett kjønnsdisposisjon hos hund (Ettinger *et al.*, 2017). De fleste hunder som presenterer med SLE er to til fire år gamle, men sykdommen er også sett hos eldre hunder. Den definitive diagnosen kan settes når det foreligger en positiv ANA- eller lupus erythematosus (LE) test i tillegg til at enten to hovedkriterier, eller ett hovedkriterie og to delkriterier er til stede. Sykdommen kan likevel mistenkes om det foreligger to hovedkriterier med en negativ ANA-test, eller om det foreligger kun ett hovedkriterie med en positiv ANA-test eller LE-test. Eksempler på hovedkriterier er polyartritt, hudlesjoner og hemolytisk anemi. Eksempler på delkriterier er feber av ukjent årsak, lymfadenopati og nevrologiske tegn (Lundgren, B., 2007; Nelson & Couto, 2020; Sung *et al.*, 2023). Systemisk lupus erythematosus behandles med immundempende medikamenter, men tilbakefall av kliniske tegn eller klinikopatologiske avvik er vanlig og prognosen er avventende til dårlig (Nelson & Couto, 2020).

Rasespesifikke polyatropatier

Rasespesifikke polyatropatier er blant annet beskrevet hos hunderasene shar pei og akita. Polyartritt hos akita-hunder oppstår hos unge individer mellom ni uker og seks måneders alder. Hundene utvikler feber og leddsmerter, og kan ha nakke- og ryggmerter. Episodene varer fra 24 til 46 timer før kliniske tegn avtar spontant. Artrocentese av affiserte ledd viser en nøytrofil inflammasjon. Prøve av CSF hos hunder med nakkesmerter vil av og til vise en steril nøytrofil meningitt. Det er ikke sikkert hva som er årsaken til polyartropatien, men det er antatt en arvelig komponent (Johnson & Mackin, 2012a). Shar pei har en familiær lidelse kalt «shar pei feber». Hos denne rasen er det funnet en genetisk mutasjon som fører til at fibroblaster produserer økt mengde hyaluronsyre. Hyaluronsyren deponeres i huden i store mengder, noe som gir hunderasens karakteristiske hudfolder. Ved traume eller oksidativ skade kan de økte mengdene hyaluronsyre deles opp i flere fragmenter som etterligner mikrobielle antigener og videre fører til en immunrespons. Sykdommen er vist å kunne affisere 23 % av alle hunder av rasen shar pei, og karakteriseres med intermitterende episoder med feber, og gjerne andre tegn som oppkast, diaré, dermatitt og polyartritt (Johnson & Mackin, 2012a).

4.7 Signalement

De fleste retrospektive studier av IMPA indikerer ingen kjønnsdisposisjon og viser at unge til middelaldrende hunder, særlig av mellomstore til store raser, er hyppigst affisert. (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Johnson & Mackin, 2012b; Nelson & Couto, 2020). En retrospektiv studie med 40 pasienter viste en overrepresentasjon blant tisper (Jacques *et al.*, 2002). Overrepresenterte hunderaser varierer noe mellom ulike studier, men følgende hunderaser er overrepresentert i mer enn én studie: schæferhund, labrador retriever, golden

retriever, rottweiler, shetland sheepdog, cocker spaniel, cavalier king charles spaniel, springer spaniel, boxer, border collie og whippet (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005; Johnson & Mackin, 2012a; Ravicini *et al.*, 2022; Indzhova *et al.*, 2023; Perez *et al.*, 2024). I en retrospektiv studie med 67 hunder med IMPA var labrador retriever, schæfer, shetland sheepdog og irsk setter overrepresentert (Bennett, 1987). I en annen studie der det ble sett på 39 hunder med primær IMPA, var flere av de samme rasene overrepresentert, som labrador retriever, schæferhund og blandingshunder. Blant de 39 hundene i studien var 20 raser representert. Disse hunderasene var generelt hyppig forekommende på dyresykehuset der studien fant sted, og statistisk analyse viste derfor at de ikke hadde større risiko for å utvikle IMPA enn andre raser (Clements *et al.*, 2004). I en annen studie ble 73 kasus gjennomgått, og det ble der sett at rasene med høyest odds ratio var cairn terrier og whippet (Ravicini *et al.*, 2022). IMPA bør derfor være en differensialdiagnose uavhengig av hundens alder, størrelse eller kjønn (Johnson & Mackin, 2012a).

4.8 Presentasjon og kliniske tegn

Den vanligste presentasjonen for hunder med IMPA er tegn på systemisk sykdom og/eller kliniske tegn fra ledd. Mange av hundene har feber, redusert allmenntilstand og anoreksi. Blant unge hunder som presenterer med feber av ukjent årsak, er immunmedierte sykdommer vanlige, og blant disse er IMPA en av de hyppigst forekommende (Black *et al.*, 2019). Hvilke kliniske tegn som ses fra ledd varierer. Halthet, stiv gange og motvilje mot bevegelse er alle vanlige tegn (Bennett, 1987; Ettinger *et al.*, 2017; Nelson & Couto, 2020). Lymfadenopati og letargi er også vanlig hos disse hundene. Kliniske tegn som ses sjeldnere er vekttap, aktivitetsintoleranse, polydipsi, oppkast og diaré. Leddsmerte og leddfylling er vanlig, og hos

40-80 % av hundene er ett eller begge disse kliniske tegnene til stede (Jacques *et al.*, 2002; Nelson & Couto, 2020).

4.9 Diagnose

Artrocentese med analyse av synovialvæsken er det viktigste diagnostiske hjelpemiddelet for å diagnostisere IMPA (Johnson & Mackin, 2012b). I tillegg bør det foretas hematologisk og biokjemisk analyse av blod, og urinanalyse. Hunden bør også undersøkes for eventuelle underliggende årsaker til IMPA. Dette innebærer i de fleste tilfeller bildediagnostikk av bryst og buk, for eksempel abdominal ultralyd og røntgenbilder av toraks. Andre diagnostiske tester er også relevant, basert på anamnese, funn ved klinisk undersøkelse, og kunnskap om potensielle smittsomme agens i pasientens geografiske område. For eksempel bør man undersøke for flåttbåren sykdom i områder hvor flått er utbredt, og vurdere ekkokardiografi om man mistenker endokarditt, for eksempel ved nylig oppstått bilyd (Nelson & Couto, 2020).

4.9.1 Artrocentese og analyse av synovialvæske

Artrocentese bør tas fra carpal- og tarsalledd, da dette er de hyppigst affiserte leddene (Jacques *et al.*, 2002; Slatter, 2003; Clements *et al.*, 2004; Johnson & Mackin, 2012b; Ettinger *et al.*, 2017). I tillegg er det anbefalt å ta prøve av minst ett stort ledd, vanligvis fra kneledd. Ideelt sett får man ut nok væske til å lage flere utstryk, vurdere væsken makroskopisk og ta resten av synovialvæsken i et EDTA-rør og i egnet transportmedium for dyrkning og eventuelle andre analyser (som PCR) (Johnson & Mackin, 2012b). I normal synovialvæske fra hund er celletallet under 3000 celler/mL. Blant disse cellene er mer enn 90 % mononukleære og under 5 % er modne, ikke-degenererte nøytrofile granulocytter. Blant de

mononukleære cellene er det vanligst med ikke-reaktive makrofager og enkelte lymfocytter. Ved IMPA er ofte mengden synovialvæske økt, og den er ofte opak og/eller misfarget med redusert viskositet. Celletallet er ofte betydelig økt, gjerne med over 5000 celler/mL. Prosentandelen nøytrofile er moderat til kraftig økt sammenlignet med normal leddvæske, og blant hunder med IMPA finner man vanligvis en andel av nøytrofile mellom 10 og 95 %. Ved IMPA er de nøytrofile granulocytene vanligvis ikke-degenererte (MacWilliams & Friedrichs, 2003). Det er vanlig å dele inn graden av nøytrofil inflammasjon inn i mild, moderat og markert. På NMBU Veterinærhøgskolen brukes det en inndeling hvor 10-49 %, 50-69 % og 70-95 % tilsvarer henholdsvis mild, moderat og markert inflammasjon (Brun-Hansen, 2024).

Septisk artritt vil ofte kunne gi lignende forandringer på synovialvæsken, med unntak av at det oftere gir degenererte nøytrofile. Det er svært sjelden at bakterier eller hyfer ses ved direkte utstryk. På grunn av at dette vil det ofte være vanskelig å skille en septisk og en immunmediert artritt, og det anbefales derfor dyrkning for å kunne utelukke infeksjøs årsaker. Septisk artritt oppstår gjerne i større ledd og er vanligst i albue etterfulgt av hofte, knær og haseledd. Septisk artritt skiller seg også fra IMPA ved at det sjelden affiserer flere enn ett ledd. *Staphylococcus pseudintermedius* er den hyppigst isolerte bakterien ved septisk artritt (Vilén *et al.*, 2021).

4.9.2 Hematologisk og biokjemisk blodanalyse

De vanligste funnene på hematologisk blodanalyse etter synkende hyppighet er nøytrofil leukocytose, mild ikke-regenerativ anemi og mild trombocytopeni (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005). Biokjemiske avvik varierer, men ofte ses hypoalbuminemi, hyperglobulinemi, og en økning i ALT og ALP (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004; Johnson & Mackin, 2012b; Nelson & Couto, 2020). I en studie som så

på C-reaktivt protein (CRP) hos hunder med IMPA, ble det sett at 93 % av hundene hadde forøket CRP. De regnet da en CRP på over 10 mg/L som forøket, og fant en median på 141 mg/L hos pasientene (Indzhova *et al.*, 2023). Andre studier har funnet CRP verdier over 10 mg/L hos alle de inkluderte pasientene med IMPA (Ohno *et al.*, 2006; Nakamura *et al.*, 2008).

4.9.3 Urinanalyse

Ved urinanalyse kan det påvises uspesifikke funn som proteinuri, hematuri eller pyuri, hvor førstnevnte er vanligst. Dyrkning av urinen er anbefalt ved kliniske tegn på urinveisinfeksjon (Pettersson, 2020). Proteinuri defineres som tap av proteiner til urinen og måles ved bruk av urin protein: kreatinin ratio (UPC) (Nelson & Couto, 2020). I en studie med 58 hunder fra 2022 hadde 38 % av hundene med IMPA en proteinuri med UPC over 0,5 (Barker *et al.*, 2022). Det ble også sett at 14 % hadde mild proteinuri med UPC på 0,2 til 0,5. I andre studier fra 2002 og 2004 var prevalensen for proteinuri noe lavere med 10 % forekomst (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004). I en studie fra 2024 hadde 20 % av hundene en UPC på over 0,4 (Perez *et al.*, 2024).

4.9.4 Flåttbåren sykdom

For å se etter eksponering for flåttbåren sykdom, brukes ofte en test fra IDEXX med navn «SNAP 4Dx plus». Testen bruker ELISA-teknikk for å se etter spesifikke antistoffer mot *Anaplasma* spp., *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Ehrlichia* spp. og antigen fra *Dirofilaria immitis*. Når det testes for antistoffer vil testen kunne si om hunden er eksponert for et av disse agens, men vil ikke kunne si noe om når eksponeringen skjedde eller hvorvidt eksponeringen er klinisk relevant (Goldstein *et al.*, 2014). Under norske forhold er særlig *B.*

burgdorferi s.l. og *Anaplasma phagocytophilum* relevante. *D. Immitis*, *Ehrlichia* spp. er per nå ikke forekommende i Norge, og har kun blitt påvist hos importerte dyr (Mattilsynet, 2023).

4.10 Behandling

For å kunne gi riktig behandling er det helt essensielt at man vet eventuelle underliggende årsaker til IMPA, noe som understreker viktigheten av grundig diagnostikk. Primær IMPA behandles med høye doser glukokortikoider og eventuelt andre immunsupprimerende legemidler som azatioprin eller ciklosporin. Det vil kunne få alvorlige konsekvenser om dette behandlingsregimet brukes til en hund som har fått IMPA sekundært til en infeksjon.

Målet med behandlingen er å kontrollere de immunmedierte prosessene i kroppen samtidig som man ønsker så lite bivirkninger som mulig av medikamentene. Har pasienten stått på NSAIDs før immunsuppressiv behandling bør man vente i minst 48 timer før glukokortikoider settes inn (Johnson & Mackin, 2012b). Pasientenes respons på behandlingen bør monitoreres nøye før doseredusering, og nedtrappingen bør tilpasses hver enkelt pasient. Analyse av leddvæsken kan være ønskelig å gjenta før første doseredusering, ettersom dokumentert nedgang av totalt antall hvite blodceller og nøytrofile i synovialvæsken i gjentatte leddaspirat er ansett å være en viktig prognostisk faktor (Nelson & Couto, 2020). Dette utføres imidlertid sjelden i praksis. Det er vanlig å redusere dosen hver andre til tredje uke med 25-30 % til en omtrentlig fysiologisk dose på 0,1-0,3 mg/kg/dag er nådd, men nedtrappingen må tilpasses ut fra respons versus bivirkninger (Ettinger *et al.*, 2017). For rask nedtrapping av glukokortikoider kan føre til tilbakefall. Måling av CRP kan være et mer praktisk og også godt alternativ til det å gjenta leddaspirat eller kun følge de kliniske tegnene for monitorering etter igangsatt behandling (Foster *et al.*, 2014). Med rask produksjon som

respons på inflammasjon og kort sirkulerende halveringstid, er CRP en god biologisk markør for utviklingen av inflammatoriske sykdommer (Johnson & Mackin, 2012b). Samtidig er det viktig å være klar over at CRP også kan være forøket ved systemiske infeksjoner, som immunsupprimerte pasienter er mer utsatte for å utvikle (Christensen *et al.*, 2014).

4.10.1 Glukokortikoider

Glukokortikoider er en av de mest brukte gruppene av medisiner i veterinærmedisin, og er den foretrukne førstelinjebehandlingen av primær IMPA. Dette er på grunn av rask innsettende og bred immunsuppressiv effekt, samt lave kostnader (Nelson & Couto, 2020).

Glukokortikoider produseres i binyrebarken under påvirkning av det sirkulerende hypofysehormonet ACTH. Ved langvarig behandling kan det ta mange måneder før binyrene har normal funksjon etter behandling er avsluttet (Rang *et al.*, 2016). Dette, samt risiko for tilbakefall av sykdommen, gjør at det er viktig å trappe ned behandlingen gradvis.

Glukokortikoider har mange ulike fysiologiske effekter, blant annet den antiinflammatoriske effekten man er ute etter når man bruker denne medisinen mot immunmedierte lidelser.

Glukokortikoider vil virke hemmende både på antallet immunceller og immunsystemets mekanismer. De har en større effekt på det cellemedierte immunforsvaret enn på det humorale. Antistoffproduksjonen til plasmaceller vil affiseres i liten grad ved moderate doseringer av glukokortikoider, men vil hindres ved større doser og ved langvarig behandling.

Glukokortikoider har en rekke bivirkninger, som kan være til bry for både hund og eier. De er likevel stort sett relativt ufarlige, og er i tillegg reversible og doseavhengige. Polyuri og polydipsi (PU/PD) er vanlige bivirkninger, hvor en av flere teorier sier at dette skyldes glukokortikoidenes inhibering av effekten av antidiuretisk hormon fra hypofysen.

Farmakologiske doser av disse steroidhormonene, særlig ved bruk over lang tid, vil også stimulere produksjon av syre i magesekk og på denne måten disponere for magesår. Denne effekten forverres ytterligere ved samtidig bruk av NSAIDs, og det derfor er svært viktig å ikke bruke disse medikamentene samtidig. Andre bivirkninger inkluderer iatrogen hyperadrenokortisisme med pesing, polyfagi, muskelatrofi, samt endringer i hud og hårlag. I tillegg vil den ønskede virkningen med hemmende effekt på immunsystemet også gjøre pasienten mer sårbar for infeksjoner, og kan forverre kliniske eller latente sykdomsprosesser (Riviere & Papich, 2018). For å sikre god respons på glukokortikoidbehandling starter man gjerne behandlingen med en relativt høy dose, som gradvis senkes over tid mens man følger med på effekten. Man ønsker som regel å ikke redusere dosen med mer enn 50 % per måned, men ved signifikante bivirkninger kan raskere nedtrapping vurderes (Nelson & Couto, 2020). Ved behandling av immunmedierte sykdommer, slik som IMPA, vil det syntetiske glukokortikoidet prednisolon ofte brukes. Hvis det er mulig, ønsker man gjerne å gå over til behandling annenhver dag, ettersom dette i stor grad kan redusere bivirkningene (Riviere & Papich, 2018). For det mer potente glukokortikoidet deksametason får man ikke denne gunstige effekten av bruk annenhver dag, ettersom det har en lengre halveringstid enn prednisolon. Det er derfor et dårligere alternativ for langtidsbehandling, men er et mulig alternativ for pasienter hvor man av ulike grunner ikke får gitt orale medisiner, ettersom det kan gis parenteralt. Hvis bivirkningene av glukokortikoider blir uutholdelige, kan andre immundempende medisiner legges til i behandlingsregimet slik at doseringen kan reduseres raskere og til slutt seponeres hvis dette lar seg gjøre (Nelson & Couto, 2020).

4.10.2 Azatioprin

Det immundempende medikamentet azatioprin virker ved å gi redusert proliferasjon av hurtigdelende celler, slik som lymfocytter. Legemiddelet har større effekt på det cellemedierte

immunforsvaret enn det humorale, men hemmer T-cellenes stimulering av B-cellenes antistoffproduksjon. Det er en av de mest brukte medisinene for suppresjon av immuniteten hos hunder med immunmedierte sykdommer, og brukes gjerne som en såkalt «second-line» behandling. Dette vil si at det gjerne settes inn i tillegg til glukokortikoider ved manglende respons på behandling eller residiv (Nelson & Couto, 2020). Bivirkninger av azatioprin er uvanlige, men potensielt alvorlige, ettersom to av de mest dokumenterte er myelotoksisitet og hepatotoksisitet. Dette kan føre til leukopeni, trombocytopeni og anemi, og hunder som behandles med azatioprin over tid bør følges opp med blodprøver. Andre bivirkninger inkluderer kvalme, diaré og sekundærinfeksjoner på grunn av nedsatt immunforsvar (Riviere & Papich, 2018).

4.10.3 Ciklosporin

Ciklosporin er også et av de mest brukte immunhemmende medikamentene i behandlingen av IMPA. Det er et potent immunmodulerende legemiddel, som virker hemmende på T-celler og blokkerer produksjon av flere typer cytokiner. En fordel med bruk av ciklosporin over andre immunmodulerende medisiner, er at det er mindre fare for myelosuppresjon. Noen av de rapporterte bivirkningene av ciklosporin er oppkast, diaré, anoreksi, gingival hyperplasi og predisponering for infeksjoner (Riviere & Papich, 2018). Tiden før stabile serumnivåer av ciklosporin etableres og man kan evaluere terapeutisk effekt varierer, men det kan ta over 18-25 dager (Archer *et al.*, 2014). I en studie fra 2016 ble det observert tilsvarende resultater ved behandling med kun ciklosporin som for behandling med glukokortikoider hos hunder med primær IMPA. Det ble ikke sett noen signifikante forskjeller mellom de to gruppene etter verken 14 eller 45 dager ut fra eiers opplevelse av hundene og vurdering av livskvalitet, bevegelsesmønster på klinikk og rektaltemperatur. Gruppen som fikk ciklosporin kunne ved behov de første syv dagene, få analgesi i form av carprofen og tramadol. Ved kontroll gjort

etter tre måneder var prøvene ved cytologisk undersøkelse av synovialvæske og kliniske tegn, like hos de to gruppene. Det ble sett at hundene som stod på prednisolon fikk mer bivirkninger på dag 14 og 45 etter oppstart, mens infeksjoner etter igangsatt behandling ble observert hos to av pasientene behandlet med ciklosporin (Rhoades *et al.*, 2016).

Konklusjonen ble derfor at ciklosporin kan være et godt alternativ til glukokortikoider, men på grunn av et lite studieutvalg er det vanskelig å si om disse resultatene er generaliserbare.

4.10.4 Andre immunmodulerende legemidler

Andre legemidler brukt til behandling av primær IMPA inkluderer blant annet klorambucil, mykofenolat og leflunomid (Ettinger *et al.*, 2017; Nelson & Couto, 2020). Klorambucil brukes i behandling av lymfoide kreftformer, men også mot immunmedierte lidelser.

Legemiddelet kan brukes som et alternativ for hunder som ikke responderer godt på andre cytotoksiske legemidler. Bivirkninger inkluderer beinmargssuppresjon og predisponering for infeksjoner. Leflunomid virker ved å hemme proliferasjon av både T- og B-celler, og via andre antiinflammatoriske effekter. Bivirkninger er sjeldne, men hyporeksi, diaré, mild anemi og letargi er hyppigst rapportert. Mykofenolat er et legemiddel som, i likhet med leflunomid, hemmer proliferasjon av T- og B-celle og senker antistoffproduksjon. De vanligste bivirkningene er oppkast, diaré og anoreksi (Nelson & Couto, 2020).

Tabell 1: Gruppering av immunsuppressive legemidler etter virkningsmekanisme (Rang et al., 2016)

Virkningsmekanisme:	Virkestoff:
Inhibering av cytokin genekspressjon	Glukokortikoider
Inhibering av purin eller pyrimidin syntese	Azatioprin Leflunomid Mykofenolat
Inhibering av interleukin-2 produksjon eller aktivitet	Ciklosporin

Tabell 2: Virkestoffer med vanligste bivirkninger og startdose for behandling av IMPA (Riviere & Papich, 2018; Nelson & Couto, 2020; Ramsey, 2011)

Virkestoff:	Vanlig startdose:	Vanligste bivirkninger:
Glukokortikoider	2-4 mg/kg SID	Kliniske tegn på hyperadrenokortisisme, magesår, utsatt for infeksjoner
Azatioprin	Startdose med 2 mg/kg SID, deretter 0,5-2 mg/kg EOD	Myelosuppresjon, hepatotoksisitet, gastrointestinale tegn
Ciklosporin	5-10 mg/kg SID eller BID	Gastrointestinale tegn, utsatt for infeksjoner, gingival hyperplasi, pruritus
Klorambucil	0,1-0,2 mg/kg SID	Myelosuppresjon, anoreksi, gastrointestinale tegn, hepatotoksisitet
Leflunomid	2-4 mg/kg SID	Anoreksi, diaré, letargi, myelosuppresjon, hepatotoksisitet, mild anemi, blodig oppkast/blodig avføring
Mykofenolat	10-20 mg/kg BID	Gastrointestinale tegn, myelosuppresjon, hepatotoksisitet, utsatt for infeksjoner

4.11 Tilbakefall

Hvor vanlig tilbakefall er kommer an på hvilken undergruppe av IMPA hunden har. For IMPA type II-IV er tilbakefall sjelden så lenge underliggende årsak er identifisert og fjernet. Det samme gjelder om polyartritten er induisert av vaksinasjon eller legemidler (Johnson & Mackin, 2012b). For primær IMPA er imidlertid tilbakefall relativt vanlig, og i to ulike studier er det rapportert en tilbakefallsrate på 31 % og 48 % (Clements *et al.*, 2004; Ravicini *et al.*, 2022). To andre studier som har inkludert flere undergrupper av IMPA i studieutvalget har rapportert en tilbakefallsrate på 16 % og 48 % (Bennett, 1987; Perez *et al.*, 2024). Det høye tallet i studien til Perez og medforfattere kan skyldes at 79 % av hundene hadde primær IMPA (Perez *et al.*, 2024). Blant hundene som får tilbakefall er det ikke uvanlig at nye tilbakefall oppstår, og i to studier fikk totalt 23 % av hundene tilbakefall mer enn én gang (Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). Enkelte hunder får tilbakefall etter seponering av immundempende medisiner, andre får det før. Blant de som fikk tilbakefall i to studier stod henholdsvis 42 % og 62 % på immundempende behandling da tilbakefallet skjedde (Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024).

4.12 Utfall

Prognosen for IMPA er i de fleste tilfeller god, selv om tilbakefall er ganske vanlig. For idiopatisk IMPA type I responderer omtrent 80 % på behandling, og 50 % kan avslutte behandling etter tre til fire måneder (Nelson & Couto, 2020). Det er få studier som har sett på prognose, men enkelte studier har beskrevet utfallet i form av hvor mange som avlives som følge av sykdommen. I en nyere studie publisert i 2022 ble totalt 19 % av hundene i studien avlivet på grunn av manglende respons eller dårlig kontrollert IMPA (Ravicini *et al.*, 2022). Tilsvarende tall fra to eldre studier er 15 % og 24 % (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004). I

en annen studie, publisert i 2024, ble 20 av 70 hunder avlivet tolv måneder etter at diagnosen ble stilt. Av disse 20 hundene ble seks hunder avlivet på grunn av dårlig kontrollert IMPA, åtte av årsaker ikke relatert til IMPA, og seks av ukjent årsak. Avhengig om hundene som avlives av ukjent årsak inkluderes eller ikke, ble mellom 4 og 17 % avlivet på grunn av manglende respons på behandling eller dårlig kontrollert IMPA (Perez *et al.*, 2024).

5 Formål

Det er gjort flere studier som ser på ulike aspekter ved immunmediert polyartritt, både etiologi, presentasjon, diagnostikk, behandling og prognose. De fleste kliniske studiene har relativt små utvalg, og noen av de mest siterte studiene er svært gamle. Det finnes foreløpig ingen studier som karakteriserer IMPA under norske eller skandinaviske forhold.

Det overordnede formålet med denne oppgaven var å karakterisere IMPA i den norske hundepopulasjon ved å se på pasienter ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr i perioden 2020-2023. Vi ønsket å se på signalement, presenterende kliniske tegn, avvik på diagnostiske tester, og behandlingsregime. I tillegg ønsket vi å se på fordelingen av primær og sekundær IMPA, eventuelle tilbakefall, bivirkninger av behandling og utfall til slutt. Hensikten er at denne informasjonen vil bidra til økt kunnskap om IMPA i den norske hundepopulasjonen.

6 Materiale og metoder

6.1 Materiale

6.1.1 Studietype

Denne studien er en retrospektiv, deskriptiv studie.

6.1.2 Innsamling av data

For innsamling av data ble journalsystemet «Provet Cloud» benyttet. «Provet Cloud» ble tatt i bruk på NMBU Dyresykehuset – Smådyr i 2020, og dataene til studien er derfor samlet inn fra perioden mellom 2020 og 2023. Selve innsamlingen foregikk fra november 2023 til våren 2024. Betegnelsen «immunmediert polyartritt» ble ikke opprettet i DyreID sitt diagnoseregister «Pyramidion» før 14.12.2023, noe som gjorde at vi måtte bruke andre søkeord. For å finne relevante pasienter i journalsystemet ble det søkt på flere ulike diagnoser hos arten «hund». Tabell 3 viser søkeordene som ble brukt til innhenting av data. Fra søkeresultatene ble samtlige pasienter gjennomgått med hensyn til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Hundeeiernes faste dyreklinikker ble kontaktet for å få informasjon om de pasientene som ikke ble fulgt opp hos NMBU Dyresykehuset – Smådyr. For enkelte pasienter ble eierne kontaktet for mer informasjon om behandlingsforløp og endelig utfall.

Tabell 3: Søkeord brukt for å finne relevante pasienter

«Idiopatisk polyartritt»	«Redusert bevegelighet. Ledd og ligamenter»
«Reumatoid artritt»	«Endret bevegelighet. Ledd og ligamenter»
«Halthet uten kjent årsak»	«Forøket mengde leddvæske»
«Leddsmerter»	«Leddsmerter ved bøyning/strekking»
«Leddsmerter ved palpasjon»	«Immunologisk sykdom. Ledd og ligamenter»
«Forøket varme i ledd»	«Immunologisk sykdom. Ikke relatert til organsystem»
«Belastningshalthet»	«Immunmediert polyartritt»
«Bevegelseshalthet»	«Steroid responsiv meningitt arteritt/SRMA»
«Leddstivhet»	«Symptom på sykdom uten kjent årsak. Ledd og ligamenter»
«Feber»	

6.1.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:

- Hund diagnostisert med IMPA i perioden 2020-2023 ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr
- Diagnosen har blitt stilt etter uttak av leddaspirat fra minst to ledd som viser nøytrofil inflammasjon med over 10 % nøytrofile granulocytter

Eksklusjonskriterier:

- Sykdommen har blitt diagnostisert ved en annen klinikk
- Leddaspirat er blitt tatt ut et annet sted enn ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr
- Positiv dyrkning av leddaspirat

6.1.4 Variabler

Variabler som ble tatt med for karakterisering av sykdommen var signalement (herunder rase, kjønn og alder ved diagnosetidspunkt), medikamenter gitt siste måneden, vaksinasjonsstatus, reisehistorikk, kliniske tegn ved presentasjon og funn ved klinisk undersøkelse. I tillegg ble diagnostikk med hematologisk og biokjemisk blodanalyse, CRP, leddaspirat (cytologi og eventuelt dyrkning), urinanalyse og testen SNAP 4DX plus inkludert. Ved urinanalyse ble analysemaskinen SediVue Dx brukt, og UA analyser for avlesing av Idexx UA urinstrips eller manuell urinanalyse. Cytologi fra alle leddaspiratene ble avlest av klinisk patolog ved internt eller eksternt laboratorium, unntatt én prøve som ble avlest av veterinær på indremedisinsk enhet. Resultater fra bildediagnostikk av ledd/knokkel, buk og toraks ble også inkludert. Dette ved bruk av røntgen, ultralyd og/eller computertomografi (CT). All bildediagnostikk ble avlest av diplomat i radiologi eller en spesialistkandidat i radiologi under veiledning av diplomat. Blodprøvene ble analysert av Sentrallaboratoriet for alle pasientene i studien, med unntak av to hvor prøvene ble ved analysert med Idexx ProCyte Dx Hematology analyser og Idexx Catalyst Dx Chemistry analyser. Variablene under hematologi, biokjemi og elektrolytter er listet opp i Vedlegg 1-3.

Den immunmedierte polyartritten ble klassifisert som primær eller sekundær, og den antatte underliggende årsaken til tilfellene med sekundær IMPA ble beskrevet. For hundene med primær IMPA ble det ikke funnet underliggende sykdom som antas å ha forårsaket polyartritten. Immunmediert polyartritt diagnostisert i forbindelse med annen immunmediert sykdom, som for eksempel SRMA, ble klassifisert som primær. Videre ble det sett på behandlingsinformasjon. Dette inkluderte startdose og varighet av behandling med glukokortikoider, samt eventuelle andre immunhemmende medikamenter. Hundenes respons på behandlingen ble vurdert ut ifra kliniske tegn notert i journalene, og ved vurdering av

CRP-verdier etter oppstart. Bivirkninger av behandlingen ble klassifisert i gruppene PU/PD, polyfagi og andre bivirkninger, inkludert klinikopatologiske avvik. I tillegg ble det samlet informasjon om eventuelle tilbakefall ved nedtrapping av glukokortikoider, hvilke doser som ble brukt etter et tilbakefall og hva det endelige utfallet ble for pasienten.

6.2 Metode

I denne studien ble Microsoft Excel benyttet for å analysere innsamlet data. All rådata har blitt registrert i Excel, som også ble brukt til å lage ulike oversikter med tabeller og diagrammer. Excel ble benyttet for å beregne medianverdier og gjennomsnitt. Predisposisjon for primær IMPA for overrepresenterte raser ble vurdert ved å regne ut en odds ratio med totalt antall hunder av andre raser som hadde besøkt NMBU Dyresykehuset – Smådyr mellom 2020 og 2023 som kontrollgruppe. Utregningen ble gjort i den nettbaserte kalkulatoren MedCalc statistical software (MedCalc, u.å.). Raser hvor konfidensintervallet på 95 % ikke overlappet verdien 1,0 ble vurdert til å ha en signifikant predisposisjon. For bakgrunnsinformasjon ble artikler funnet ved hjelp av litteratursøk i databasene PubMed, Oria og Google Scholar.

7 Resultater

7.1 Utvalget

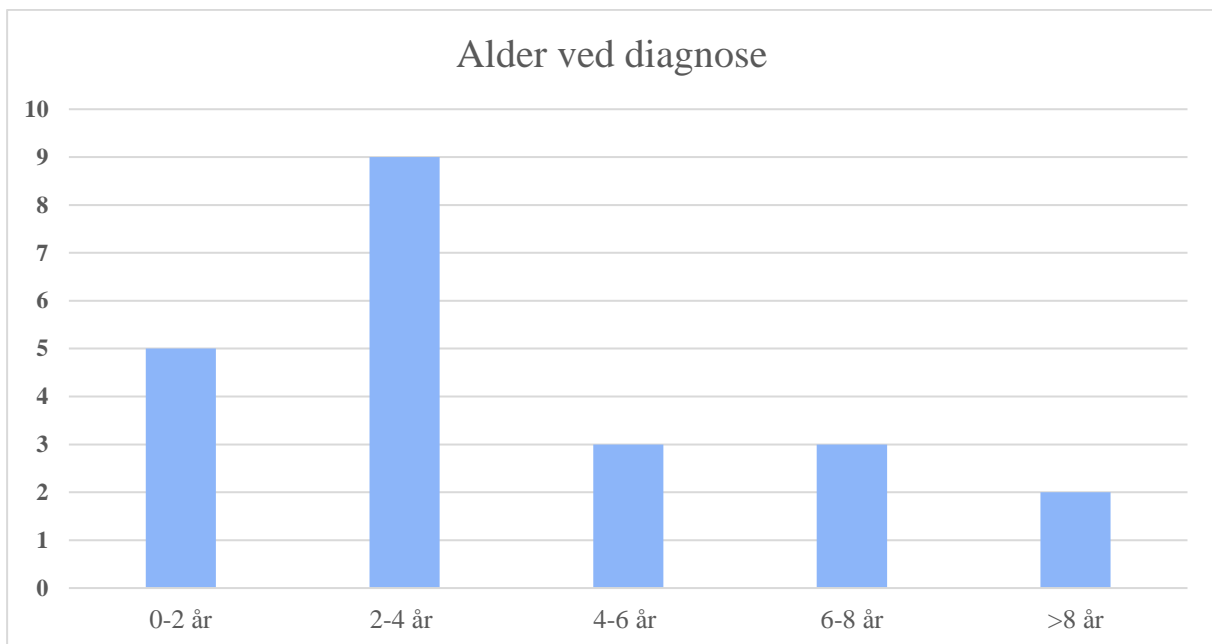
Det var totalt 36 hunder som ble identifisert med mulig immunmediert polyartritt via søkeordene våre i Pyramidion. Fjorten hunder ble ekskludert og 22 ble inkludert. Den vanligste eksklusjonsårsaken var at det ikke var tatt ut leddaspirat ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr, og dette gjaldt for ni av pasientene.

Tre hunder med mistenkt IMPA sekundært til gastroenteritt ble ekskludert fra studien da det ikke var tatt ut leddaspirat. Disse pasientene fikk ikke immundempende behandling, da polyartritten var forbigående parallelt med GI-tegnene. Fire hunder ble ekskludert på grunn av at leddaspirat ble tatt ut og diagnosen stilt hos en annen klinikk.

Én hund ble ekskludert på grunn av at den kun hadde tegn på nøytrofil inflammasjon i ett ledd. Denne hadde en mistenkt polyartritt med *Borrelia burgdorferi*, og ble frisk etter behandling med doksisyklin. En annen hund viste seg å kun ha SRMA og ikke IMPA, og ble derfor ekskludert fra studien. To hunder med artritt ble ekskludert da dyrkningen av leddaspirat var positiv, forenlig med septisk artritt. For tre av hundene som ble inkludert i studien manglet det sykehistorie fra etter diagnostidspunktet. Det var derfor usikkert hvordan disse hadde respondert på behandling, bivirkninger, om de hadde hatt tilbakefall, eller hva utfallet ble til slutt, og disse hundene ble ikke tatt med i resultater eller diskusjon for disse parameterne. Av de 22 hundene inkludert i studien, var ti henvist fra andre dyreklinikker.

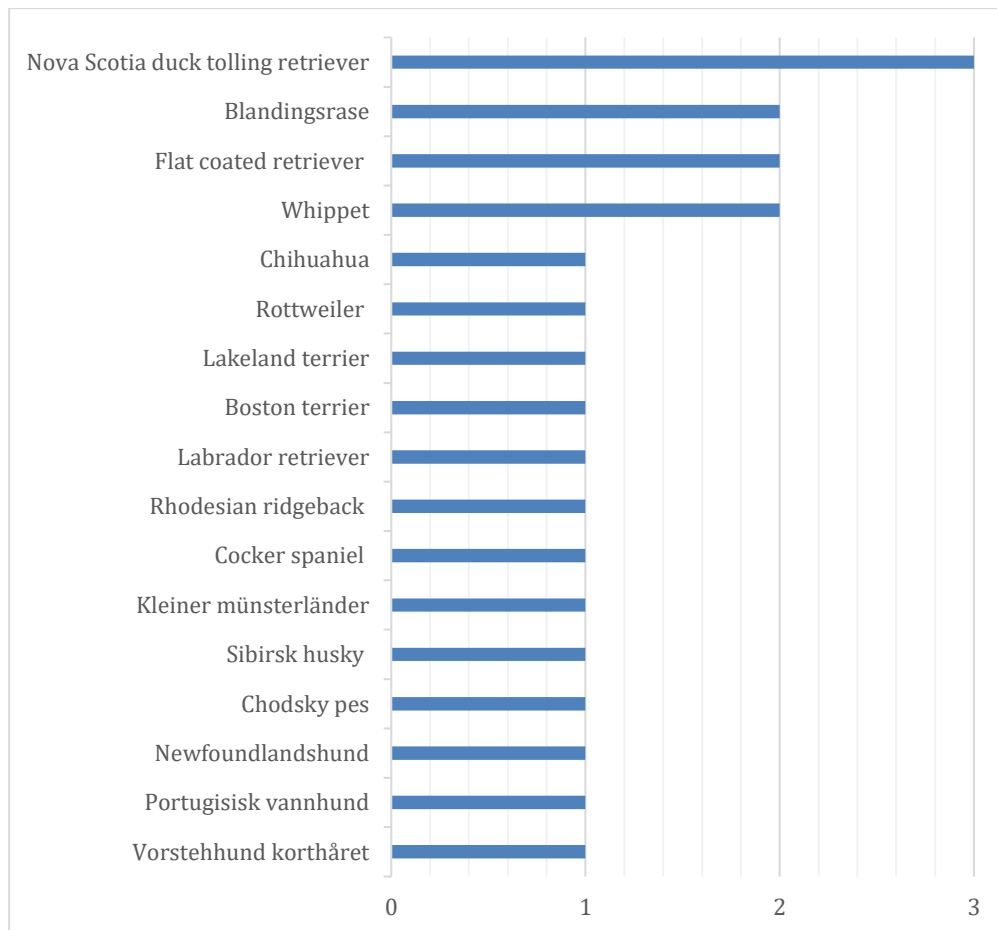
7.2 Signalement

Av de inkluderte pasientene var det ti hannhunder og tolv tisper. Én hannhund og to tisper var kastrerte, mens de øvrige var intakte. Totalt vil dette si at det var 45 % hannhunder og 55 % tisper med i studien. Alder ved diagnose varierte fra 5,5 måneder til 10 år og 5 måneder, med en median på 3 år og 2 måneder. I figur 2 vises aldersfordelingen av pasienter.



Figur 2: Aldersfordelingen av 22 pasienter med IMPA ved diagnostidspunktet

Totalt var 16 raser representert, i tillegg til to blandingshunder. De hyppigst forekommende rasene var Nova Scotia duck tolling retriever (toller) (n=3), whippet (n=2) og flat coated retriever (n=2). Én av de to blandingshundene var en blanding av blant annet toller. En overvekt av mellomstore til store hunder på over 12 kg (86 %) ble identifisert. Figur 3 viser fordeling av representerte raser i studien.



Figur 3: Oversikt over fordelingen av de 22 ulike IMPA-pasientene med antall hunder av hver rase

De tre hunderasene med mer enn én representant i studieutvalget, i tillegg til de to blandingshundene, er videre presentert i tabell 4. Alle hadde fått diagnosen *primær* IMPA. Det ble for disse regnet ut en odds ratio med 95 % konfidensintervall. Resultatet viste en signifikant predisposisjon for både toller, flat coated retriever og whippet, i motsetning til blandingsrase.

Tabell 4: Antall hunder med primær IMPA av hver rase og totalt antall hunder av disse rasene som besøkte NMBU Dyresykehuset – Smådyr i perioden 2020-2023. Odds ratio er presentert for hver rase med 95 % konfidensintervall, og rasene hvor konfidensintervallet ikke krysser 1,0 vurderes som predisponerte raser.

Hunderase	Antall med IMPA	Totalt antall hunder av rasen	Odds ratio	95 % KI - nedre grense	95 %KI - øvre grense
Nova Scotia duck tolling retriever	3	58	18,9	5,4	65,7
Flat coated retriever	2	83	8,0	1,8	35,2
Whippet	2	69	9,8	2,2	42,8
Blandingsrase	2	946	0,6	0,14	2,6

7.3 Reise- og medikamenthistorikk

Det var ingen av hundene som nylig hadde vært i utlandet. Tolv av pasientene hadde aldri vært i utlandet, og fire hadde kun vært i Sverige. Én hund hadde vært i Tsjekia og Sverige som valp, én hadde vært i Litauen og Italia tre år før diagnosen og én hund hadde vært på reise i Hellas og Romania to år før symptomene startet. Reisehistorikken for tre av pasientene var ikke oppgitt.

Fjorten pasienter hadde ikke fått medikamenter siste måneden før symptomstart. Én hund hadde fått metronidazol på grunn av en hemorragisk gastroenteritt 25 dager før diagnosen. En annen hund hadde fått amoksisillin med klavulansyre, klindamycin og prednisolon som behandling av mistenkt polyartritt i en måned før den kom til utredning hos NMBU. I tillegg ble denne pasienten forsøkt behandlet med doksisyklin i tre dager før diagnosetidspunkt, på grunn en positiv 4DX test for den flåttbårne bakterien *Borrelia burgdorferi*. Én av hundene hadde fått prednisolon to uker før diagnosen, grunnet tilsvarende symptomer som den presenterte med igjen ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr. Én pasient hadde fått prednisolon

tre uker tidligere, grunnet en ørebetennelse, og lengden på behandlingen var ikke spesifisert i journal. Den samme hunden fikk robenakoksib og paracetamol i tre dager rett før diagnosen IMPA ble stilt. En annen hund fikk deksametason og cetrizin dagen før diagnosen grunnet urticaria etter en tur i skogen. Én hund stod på karprofen de siste tolv dagene før den kom til utredning hos NMBU, og en annen hadde fått paracetamol de siste fem dagene før diagnosen. En tredje hadde fått robenkoksib dagen før.

Ni av pasientene var ikke vaksinert siste to månedene før diagnosetidspunktet. Siste vaksinetidspunkt var ukjent for ti av pasientene i studien. Én hund ble vaksinert en måned før diagnosen. En annen fikk siste grunnvaksine ved 16 ukers alder og ble diagnostisert med IMPA to måneder senere. En tredje hund fikk parainfluensavaksine halvannen måned før diagnosetidspunktet, men hadde allerede halthet før vaksinen ble satt.

7.4 Presentasjon og kliniske tegn

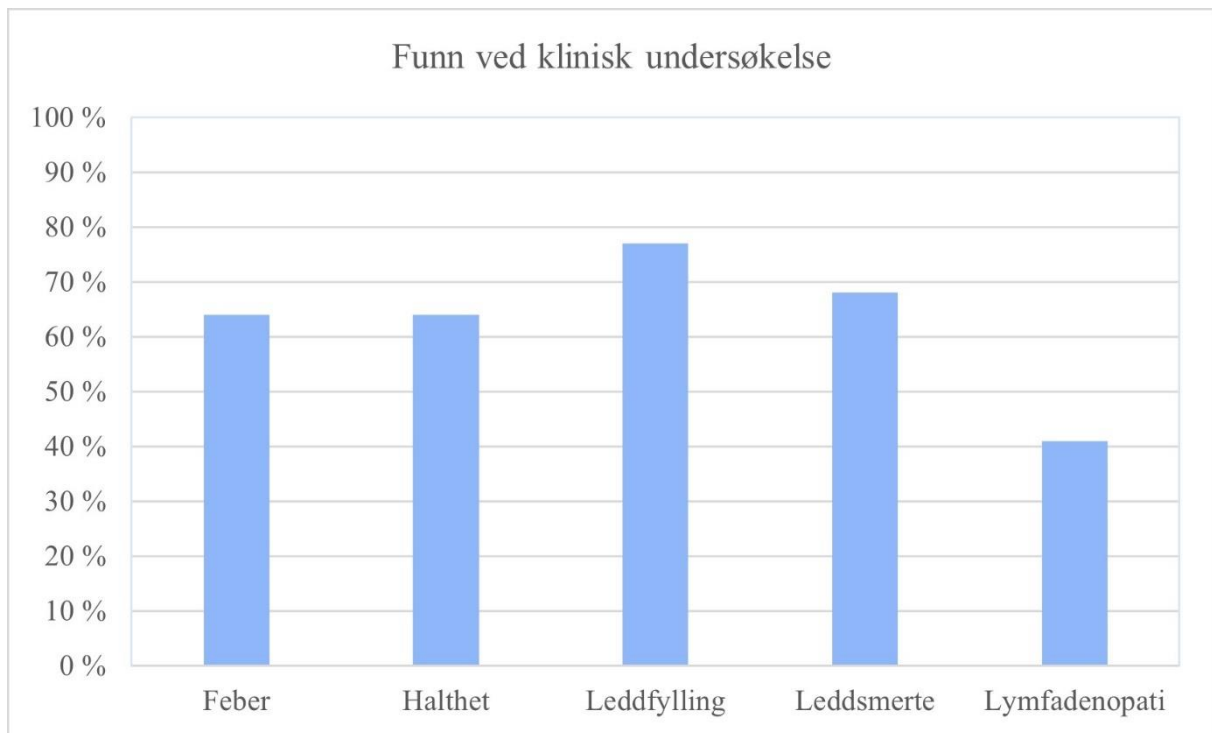
De vanligste presenterende tegnene var nedsatt allmenntilstand, halthet, anoreksi eller hyporeksi, stivhet, smerter og uvilje mot å gå. To av pasientene hadde milde forbigående GI-tegn. De vanligste kliniske tegnene med fordeling er presentert i tabell 5.

Tabell 5: De vanligste kliniske tegnene ved presentasjon av IMPA hos de 22 hundene i studien

Klinisk tegn ved presentasjon	Antall individer	Andel
Slapp/nedsatt allmenntilstand	17	77 %
Halheth	14	64 %
Hyporeksi/anoreksi	13	59 %
Stivhet/stive bevegelser	9	41 %
Smerter	8	36 %
Uvilje mot å gå	6	27 %
Nedsatt drikkelyst	3	14 %
Hovne bein	2	9 %
Vekttap	2	9 %
GI-tegn	2	9 %

Ved klinisk undersøkelse hadde 14 av 22 (64 %) hunder feber, som i vår studie ble definert som en temperatur på 39,3°C eller mer. Ni av pasientene (41%) hadde forstørrede palperbare lymfeknuter. Fire hadde en generell lymfadenopati. To av pasientene hadde forstørrede submandibulære og preskapulære lymfeknuter. To hadde forstørrede preskapulære og popliteale lymfeknuter, mens én kun hadde forstørrede submandibulære. Én av hundene hadde kliniske tegn fra øvre luftveier, med neseflod og hoste.

Ved klinisk undersøkelse var det 17 hunder (77 %) som hadde fylling i ett eller flere ledd. Leddsmerte ble identifisert hos 15 (68 %) av hundene ved palpasjon, ekstensjon og fleksjon av leddene. Figur 4 viser prosentandelen av de ulike kliniske tegnene som er relevante for diagnosen.



Figur 4: Funn ved klinisk undersøkelse hos 22 pasienter med IMPA

7.5 Avvik på diagnostiske tester

Leddaspirat

Hos alle pasientene i studien ble det tatt ut leddaspirat fra to eller flere ledd for å kunne sette diagnosen. Artrocentese ble gjort fra to til seks ulike ledd hos hver pasient, hvor det vanligste var å ta fra ut fra tre ulike ledd (n=11). Uttak av leddaspirat med antall ledd fordelte seg videre slik: to ledd (n=1), fire ledd (n=5), fem ledd (n=4) og seks ledd (n=1). Totalt ble det tatt ut leddaspirat fra 81 ulike ledd hos 22 pasienter. Celleutstrykene som viste nøytrofil inflammasjon kom fra totalt 70 ulike leddaspirater fordelt på tarsalledd (n=30), carpalledd (n=30), kneledd (n=7), albueledd (n=2) og hoftledd (n=1). De resterende celleutstrykene var enten ikke representative grunnet inngrepsblødninger (n=4), viste en mononukleær inflammasjon (n=2), hadde for lite materiale til å kunne vurderes (n=2), eller var uten funn (n=3). Fordelingen av alle leddaspiratene er vist i tabell 6.

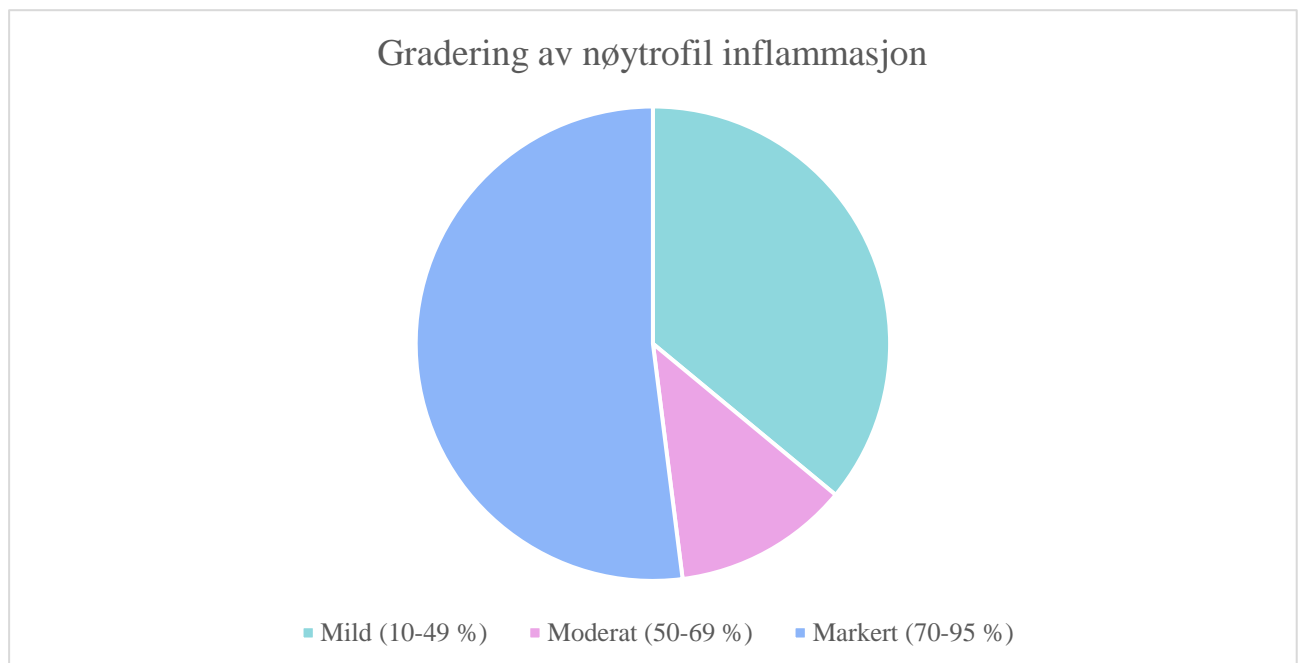
Tabell 6: Oversikt over 81 leddaspirater fra 22 pasienter med IMPA. Leddaspiratene viste nøytrofil- eller mononukleær inflammasjon. Seks prøver var ikke representative med for lite materiale eller inngrepsblødninger, mens tre prøver var uten funn.

Leddaspirat tatt fra:	Nøytrofil inflammasjon	Mononukleær inflammasjon	Inngrepsblødning	For lite materiale	Uten funn	Totalt antall:
Tarsalledd	30	1	1	1	1	34
Carpalledd	30	1	2		1	34
Kneledd	7			1	1	9
Albueledd	2		1			3
Hofteledd	1					1
Totalt antall	70	2	4	2	3	81

Fra de leddaspiratene som viste nøytrofil inflammasjon varierte andelen nøytrofile granulocytter i venstre tarsalledd fra 12 til 95 %, med en median på 75 %. I høyre tarsalledd var medianen 60 %, med en andel nøytrofile fra 15 til 95 %. I carpalleddene varierte resultatene fra 11 til 95 %, med en median på 60 % på høyre side og 70 % på venstre side. Antall prøver med nøytrofil inflammasjon fra tarsal- og carpalleddene var likt fordelt mellom leddene, og mellom venstre og høyre side. Fra venstre kne ble det tatt ut to prøver som viste henholdsvis 31 % og 70 % nøytrofile granulocytter i leddvæsken. Fra høyre kne var det totalt tatt ut fem prøver med andel nøytrofile fra 39 til 95 % med en median på 70 %. De to leddaspiratene fra albueledd var tatt fra samme pasient og viste begge en inflammasjon med 70 % nøytrofile granulocytter. Den ene prøven tatt fra hofteledd hadde en nøytrofil inflammasjon med et nøytrofiltall på 54 %. Tabell 7 viser resultatene fra leddaspiratene fordelt på mild, moderat og markert nøytrofil inflammasjon, og figur 5 viser den totale prosentfordelingen.

Tabell 7: Antall leddaspirat med mild, moderat og markert nøytrofil inflammasjon

Leddaspirat tatt fra:	Mild (10-49 %)	Moderat (50-69 %)	Markert (70-95%)	Totalt antall:
Venstre tarsalledd	5	2	8	15
Høyre tarsalledd	7	1	7	15
Venstre carpalledd	5	2	8	15
Høyre carpalledd	6	1	8	15
Venstre kneledd	1		1	2
Høyre kneledd	1	1	3	5
Venstre albue			1	1
Høyre albue			1	1
Høyre hofte		1		1
Totalt antall	25	8	37	70



Figur 5: Prosentvis fordeling av mild, moderat og markert nøytrofil inflammasjon hos 22 hunder med IMPA

Ved cytologisk undersøkelse av leddvæsken ble ikke-degenererte nøytrofile beskrevet hos ni hunder. Hos de resterende pasientene ble ikke cellenes morfologi karakterisert. Det ble kun utført dyrkning av leddaspirat fra to av pasientene. Den ene av disse var negativ, mens den

andre prøven var positiv for *Staphylococcus pseudintermedius*, som var mistenkt kontaminasjon fra prøvetakingen.

Blodprøver

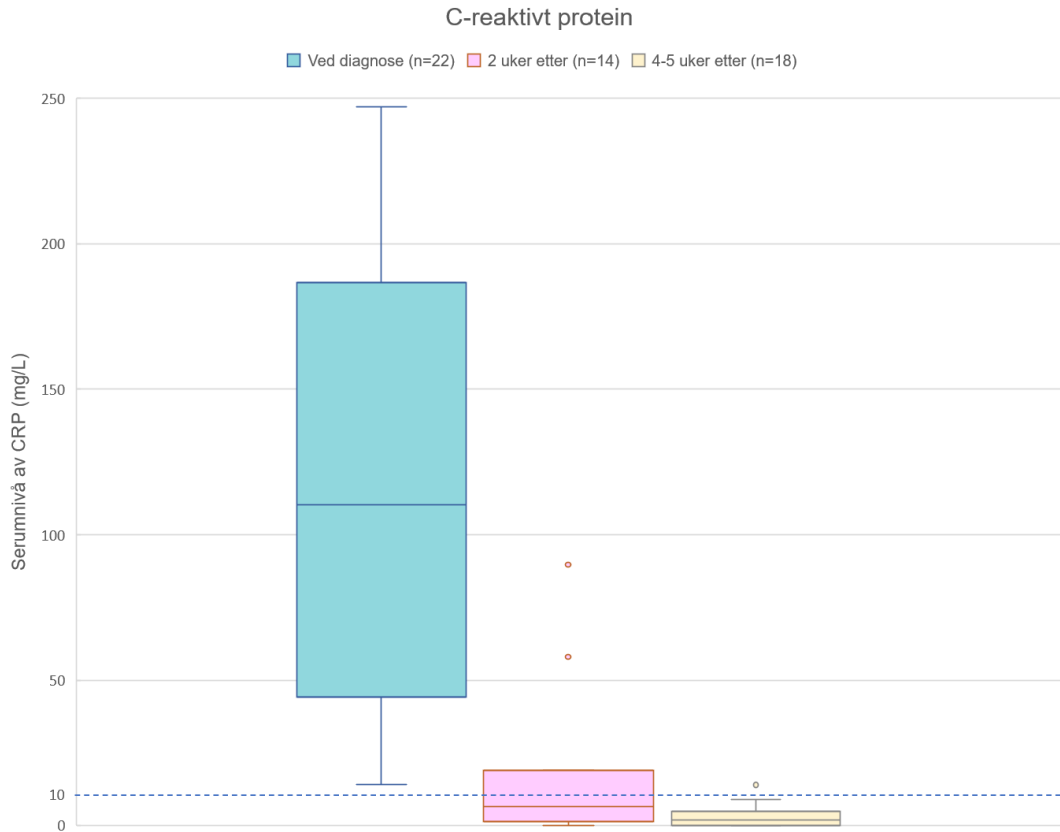
Det ble analysert blodprøver fra alle pasientene i studien. Halvparten hadde ingen avvik på hematologisk undersøkelse. Det vanligste avviket var nøytrofil leukocytose, hvor 27 % (6/22) hadde et nøytrofilitall på over $13,0 \times 10^9/L$ (referanse: $3,6-13,0 \times 10^9/L$) med verdier fra $16,0$ til $33,7 \times 10^9/L$. Trombocytopeni ble sett hos 23 % (5/22) av hundene med verdier fra 106 til $165 \times 10^9/L$ (referanse: $180-500 \times 10^9/L$). Det var ytterligere tre hunder som hadde et lavt platetall, men cytologisk undersøkelse av blodutstryk viste plateaggregater eller store plater, og de ble derfor vurdert til å ha et platetall innenfor referanseområdet. Mild ikke-regenerativ anemi ble funnet hos 14 % (3/22) av pasientene med en hematokrit på 31-32 % (referanse 35-55 %). Andre funn på hematologisk undersøkelse var nøytropeni (2/22), lymfocytopeni (2/22) og markert monocytose (1/22).

Det vanligste avviket ved biokjemisk analyse var forøket alkalisk fosfatase (ALP), som ble sett hos 55 % (12/22) av hundene. Verdiene varierte fra 96 til 728 U/L, med en median på 177 U/L (referanse: 0-90 U/L). Tre av disse (25 %) hadde fått glukokortikoider i forkant av målingen. Den ene hunden hadde fått deksametason intravenøst dagen før, mens de to andre hundene hadde fått prednisolon henholdsvis to og tre uker før diagnosetidspunkt. Tre andre hunder (25 %) med forøket ALP var unge individer på under ett års alder. Forhøyet kreatininkinase (CK) og aspartat aminotransferase (AST) ble funnet hos henholdsvis 48 % og 33 % av hundene. Begge disse parameterne ble målt hos 21 av 22 individer. Hypoalbuminemi ble funnet hos 45 % (10/22) og hyperglobulinemi hos 41 % (9/22). Syv av hundene hadde

disse funnene samtidig. Hos 18 % (4/22) ble det sett en hypoglobulinemi, hvor to av disse var under ett års alder. Verdier under referanseområdet for urea ble målt hos 23 % (5/22), mens forhøyede verdier av urea ble sett hos 14 % (3/22). Verdier av kreatinin rett under referanseområdet ble funnet hos 41 % (9/22) av pasientene, mens én hund (5 %) hadde forhøyet kreatinin på 149 $\mu\text{mol/L}$ (referanse: 65-110 $\mu\text{mol/L}$). Hos 9 % (2/22) av pasientene ble det målt forhøyede verdier av alanin aminotransferase (ALT). Én hund hadde total bilirubin målt til 26 $\mu\text{mol/L}$ (referanse: 0-7 $\mu\text{mol/L}$). Avvik på elektrolytter inkluderte mild hyperkloremi (6/22), mild total hypokalsemi (2/22), mild hyperfosfatemi (1/22) og mild hypokalemi (1/22). Vedlegg 1-3 viser tabeller med de fullstendige blodprøveresultatene og referanseområder.

C-reaktivt protein (CRP)

Alle pasientene hadde forhøyede CRP-verdier i serum ved diagnosetidspunktet (>10 mg/L). Verdiene de presenterte med var fra 14 mg/L til 247 mg/L med en median på 110,5 mg/L. Det var 68 % av pasientene som hadde målinger over 100 mg/L, mens 18 % hadde verdier over 200 mg/L. To uker etter diagnosetidspunktet forelå det CRP-målinger fra 14 individer, hvor verdien for ti av disse var under 10 mg/L og medianen var på 6,45 mg/L. Fire hunder hadde fortsatt forøket CRP med målinger på 89,8 mg/L (n=1), 58 mg/L (n=1) og 19 mg/L (n=2). Ved 4-5 uker etter oppstart med immundepende behandling viste CRP-målinger fra 18 av individene en median på 2 mg/L, med 17 målinger på under 10 mg/L. Det siste individet hadde en CRP på 14 mg/L. Figur 6 viser et boksdiagram med målingene av serumnivå av CRP gjort ved diagnose, 2 uker -og 4-5 uker etter diagnosetidspunktet.



Figur 6: Serumkonsentrasjon av CRP ved diagnosetidspunkt for IMPA, samt ved kontroller 2 uker - og 4-5 uker etter.

Urinalyse

Urinprøver ble undersøkt hos 19 av pasientene. Spesifikk vekt varierte fra 1007 til 1050 g/L med en median på 1029 g/L. Hos fem av 19 (26 %) var det utslag på proteiner fra urinstripsen med verdiene 0,3 g/L (n=2) og 5,0 g/L (n=3). For tre av hundene ble det undersøkt UPC som ga resultatene 0,27, 1,98 og 3,66. Det var derfor 5 % (1/19) som hadde en proteinuri med UPC mellom 0,2 og 0,5 og 11 % (2/19) med UPC over 0,5. Røde blodceller/hemoglobin ble påvist i urinprøven hos seks av 19 (32 %) med resultater fra 10 ery/ μ L til 250 ery/ μ L, med en median på 25 ery/ μ L. Fem av urinprøvene ble sendt til dyrkning og alle prøvene var negative for bakteriell vekst.

Bilediagnostikk

Totalt 20 pasienter (91 %) gjennomgikk bildediagnostikk. Røntgen av aktuelle ledd og knokler ble utført hos syv av pasientene (32 %) og ingen fikk påvist osseøse eller erosive forandringer. En av pasientene fikk påvist mild effusjon i carpalledd ved bruk av CT. Én pasient hadde tydelige fyllinger i begge kneledd på røntgen, mens to andre hadde mild til moderat fylling i tarsalledd bilateralt. Av andre skeletale røntgenfunn var det én pasient som hadde sublaksasjon av venstre patella og lumbal overgangsvirvel. Det ble tatt røntgenbilder av abdomen hos fire av pasientene (18 %), hvorav to ikke hadde noen avvik. Én pasient hadde mild splenopati, mens en annen hadde et bifunn med fremmedlegeme i magesekk.

To pasienter fikk CT av abdomen utført, hvor den ene hadde en mild forstørrelse av lymfeknuter ved lever og magesekk. Den andre hadde to områder i høyre nyre med redusert kontrast, mistenkt å være infarkter. Det ble hos 13 av 22 hunder (59 %) gjort ultralyd abdomen for sjekk av underliggende årsaker til IMPA. Fire av disse (31 %) hadde ingen unormale funn. Hos syv av pasientene (54 %) ble det funnet forstørrede lymfeknuter i buken (Inn. iliaci mediales), hvorav to i tillegg hadde forstørrede aksillære lymfeknuter. Det ble funnet en masse på ovariet, små binyrer og diffus hepatopati hos en av de intakte tispene. Denne tispene fikk gjennomført en ovariehysterektomi i løpet av behandlingsperioden. En annen intakt tisper hadde cyster på venstre ovarie. Et antatt tilfeldig funn hos en annen hund var en mild fokal aseptisk peritonitt i kraniale abdomen. Det ble funnet splenopati hos en av pasientene med multiple, små nodulære, hypoekkoiske områder. De samme forandringene ble også sett i pasientens lymfeknuter i buk. Finnålsaspirat (FNA) ble tatt fra milt og Inn. iliaci mediales, som begge viste en reaktiv lymfoid hyperplasi. Det ble også tatt FNA fra to andre pasienter med lymfadenopati, som begge viste en reaktiv hyperplasi.

Røntgenbilder av toraks ble tatt hos 17 av pasientene (77 %), hvorav tolv (71 %) var uten avvik. To pasienter (12 %) hadde henholdsvis et mildt og moderat bronkielt mønster. En annen hadde interstitielt til alveolært mønster i én lungelapp. Røntgenbildene fra en annen hund viste noe redusert utlinjering av hjertesiluetten. Denne ble videre undersøkt med ekkokardiografi som viste perikardiell effusjon og redusert systolisk funksjon. Én pasient hadde en mildt forstørret sternal lymfeknute. Ingen av funnene var mistenkt å ha vært utløsende faktor for IMPA.

SNAP 4DX

Hurtigtesten SNAP 4DX Plus ble tatt hos 21 av 22 pasienter hvorav 19 var negative (90 %). To (9,5 %) hadde positivt svar for bakterien *Borrelia burgdorferi*.

7.6 Primær versus sekundær IMPA

Av våre 22 pasienter var det kun to som hadde en mistenkt sekundær IMPA, altså en andel på 9 %. Hos en av disse pasientene vurderte man at polyartritten trolig hadde blitt trigget av en øvre luftveisinfeksjon, og dermed var en sekundær polyartritt. Denne luftveisinfeksjonen hadde tidligere blitt forsøkt behandlet med doksyklin uten effekt. Den andre pasienten hadde fra før mistenkt T-celle-lymfom, og det ble antatt at det var neoplasien som førte til en sekundær IMPA. Resten av pasientene (91 %) hadde trolig en primær, idiopatisk IMPA. To av disse hadde i tillegg SRMA, noe som utgjorde 10 % av de med primær IMPA. Av de primære ble også de to pasientene med positiv SNAP 4DX test medregnet. Dette var begrunnet med at den ene pasienten ikke responderte på behandling med doksyklin, mens den andre hadde god respons på glukokortikoider uten forsøkt antibiotikabehandling.

7.7 Behandling

Det var ni av pasientene (41 %) i studien som kun ble behandlet med glukokortikoider som monoterapi gjennom hele behandlingsforløpet. De resterende 13 (59 %) ble også behandlet med et annet immundempende legemiddel. Av disse var det 62 % som fikk en slik kombinasjonsterapi allerede ved behandlingsoppstart, mens de øvrige 38 % ble satt på disse medisinene utover i behandlingsforløpet. Seks av tolv ble behandlet med azatioprin, seks med ciklosporin, og én av de behandlet med ciklosporin innledningsvis ble senere behandlet med mykofenolat. Én pasient ble behandlet med klorambucil i tillegg til glukokortikoider. Årsaken til bruk av andre immundempende legemidler er hos flere ikke blitt forklart eller diskutert i journalen. Hos noen var årsaken at pasienten ved avsluttet eller nedtrappet dose av glukokortikoider fikk tilbakefall av kliniske tegn, og at det i den anledning ble satt inn en tilleggsbehandling. For én pasient ble ciklosporin satt inn og glukokortikoider seponert på grunn av bivirkning med blodig oppkast, kombinert med dårlig effekt av glukokortikoid. Til en annen pasient ble azatioprin gitt ved første tilbakefall, men ikke ved de to neste, og det ble trolig vurdert at pasienten ikke hadde mindre fare for residiv ved bruk av dette medikamentet. Pasienten som fikk klorambucil fikk dette ved første tilbakefall i tillegg til glukokortikoider. Klorambucil ble valgt på bakgrunn av at pasienten også hadde T-celle lymfom som tidligere hadde respondert på klorambucil, og det var derfor grunn til å tro at dette kunne ha effekt mot både lymfom og IMPA.

Det syntetiske glukokortikoidet prednisolon ble brukt til 21 av 22 pasienter. Startdosen varierte fra 1 mg/kg til 3,4 mg/kg, med en median på 2 mg/kg. Seks pasienter fikk en høyere startdose på 3-3,4 mg/kg de første en til tre dagene før doseringen ble trappet ned til gjennomsnittlig 2 mg/kg. Hos alle pasientene ble prednisolon gitt én gang daglig i starten. To pasienter fikk injeksjon med deksametason (0,3 mg/kg) på sykehuset, før de ble sendt hjem på

behandling med prednisolon-tabletter. Én pasient stod på parenteral behandling med deksametason i stedet for prednisolon, ettersom pasienten hadde dårlig respons på enteral administrasjon av prednisolon. Gjennomsnittlig behandlingstid med glukokortikoider for pasientene som ikke fikk tilbakefall var 5,4 måneder.

For pasientene som fikk kombinasjonsterapi med azatioprin varierte doseringene fra 1,3 til 2,4 mg/kg, med en median på 1,6 mg/kg. Legemiddelet ble gitt én gang annenhver dag til alle. For pasienten med den høyeste doseringen ble dosen høyere enn først planlagt på grunn av praktiske forhold med styrken på tablettene. Den daglige doseringen av ciklosporin varierte fra 2,5 til 10 mg/kg, med en median på 9 mg/kg. Mykofenolat ble gitt med en dose på 17 mg/kg to ganger daglig. Doseringen av klorambucil for pasienten som fikk dette var 0,1 mg/kg daglig.

I forbindelse med utredningen av IMPA var det flere av pasientene (n=14) som fikk smertestillende legemidler utover den analgetiske effekten av de sedative legemidlene brukt ved artrocentese. De mest brukte analgetiske legemidlene på klinikk var paracetamol og metadon, og mindre brukte var buprenorfin og tramadol. Til fem pasienter (22 %) ble det gitt resept på paracetamol, som skulle gis i 3-4 dager eller ved behov.

7.8 Bivirkninger

Av de 22 hundene inkludert i denne studien hadde vi videre informasjon etter diagnosetidspunkt for 19 individer. Fra det som kom fram av pasientenes sykehistorie var det 17 av disse 19 pasientene som hadde PU/PD som bivirkning av behandlingen. Fire av pasientene med PU/PD hadde dette som en initiell bivirkning som bedret seg ved nedtrapping

av dosen med glukokortikoider. Polyfagi ble registrert hos 14 av 19 hunder. Andre rapporterte bivirkninger var muskeltap (n=5), redusert pelsvekst (n=4), vektøkning (n=4), økt søvnbehov (n=3), pesing (n=3), hengende buk (n=2) og blodig oppkast (n=1).

7.9 Innledende behandlingsrespons

Alle de 19 pasientene vi hadde oppfølgende informasjon om viste alle en grad av respons på behandling. Ved første kontroll mellom to og fire uker etter oppstart av behandling, hadde tolv hunder fullstendig fravær av kliniske tegn. Fem hunder hadde god respons, men fortsatt milde tegn på IMPA inkludert intermitterende halthet, mild grad av stivhet, eller leddsmerte. Én hund hadde blitt noe bedre, men var fortsatt halt. En av hundene viste bedring på høye doser med prednisolon (3 mg/kg/dag), men fikk tilbakefall allerede ved dosejustering til 2 mg/kg/dag. Oppsummert hadde derfor 17 av 19 hunder (89 %) god respons på behandling, mens to hunder kun hadde kortvarig, inadekvat respons.

7.10 Tilbakefall

Blant de 17 hundene som responderte godt på behandling, fikk ni hunder (53 %) tilbakefall én eller flere ganger. Med tilbakefall menes kliniske tegn på polyartritt som kom tilbake etter innledende behandlingsrespons. Avhengig av om hundene fortsatt stod på immundempende medikamenter eller ikke ved tilbakefall, var behandlingen enten å øke dosen eller starte opp igjen med medisiner. Av de ni hundene oppnådde alle en ny remisjon etter opptrapping av immundempende medikamenter. Videre manglet oppfølgende informasjon om én av disse ni. Blant de åtte gjenværende var det fire pasienter (50 %) som opplevde flere episoder med tilbakefall. Hos disse fire ble det beskrevet totalt to (n=2), tre (n=1) og mer enn tre (n=1)

tilbakefall.

Doser prednisolon ved første tilbakefall

Det første tilbakefallet skjedde under nedtrappingen av prednisolon for fem av ni hunder (55 %). For to av disse hundene oppstod tilbakefallet kun dager etter nedtrapping av dosen, men for de resterende hundene er det ikke beskrevet hvor lenge etter dosejustering tilbakefallet oppstod. For de fem hundene som fikk tilbakefall under nedtrapping, var det for fire kjent hvilken dose prednisolon de stod på, og dette er listet opp i tabell 7. Fire hunder fikk tilbakefall etter seponering av glukokortikoider, og når i behandlingsforløpet tilbakefallet skjedde er vist i tabell 8.

Andre immunsupprimerende medikamenter ved første tilbakefall

Fire av hundene (44 %) som fikk tilbakefall, ble behandlet med kombinasjonsterapi. I tillegg til glukokortikoider fikk to hunder ciklosporin og to hunder azatioprin. For to av hundene oppstod tilbakefallet samtidig som de stod på både prednisolon og tilleggsbehandlingen, som kommer fram i tabell 8. De to andre hundene fikk tilbakefall etter seponering av glukokortikoider, som vist i tabell 9.

Tabell 8: Medisinering for hundene med IMPA som fikk tilbakefall under nedtrapping (n=5)

Hund	Dosering glukokortikoider (prednisolon)	Dosering andre immunsupprimerende legemidler
1	0,12 mg/kg SID	Ingen
2	0,5 mg/kg EOD	Ingen
3	0,4 mg/kg SID	Ciklosporin 5 mg/kg EOD
4	0,78 mg/kg SID	Ingen
5	Ukjent dose	Ukjent dose azatioprin

Tabell 9: Medisinering for hundene med IMPA som fikk tilbakefall etter seponering av glukokortikoider (n=4).

*Kun beskrevet «kort tid» etter seponering av prednisolon i journal

Hund nummer	Tid etter siste dose glukokortikoider (prednisolon eller deksametason)	Tid etter siste dose av andre immunsupprimerende legemidler
6	Ukjent*	Ukjent dose ciklosporin
7	4 dager	Ingen
8	4 uker	Ingen
9	8 uker	3 uker etter seponering av azatioprin

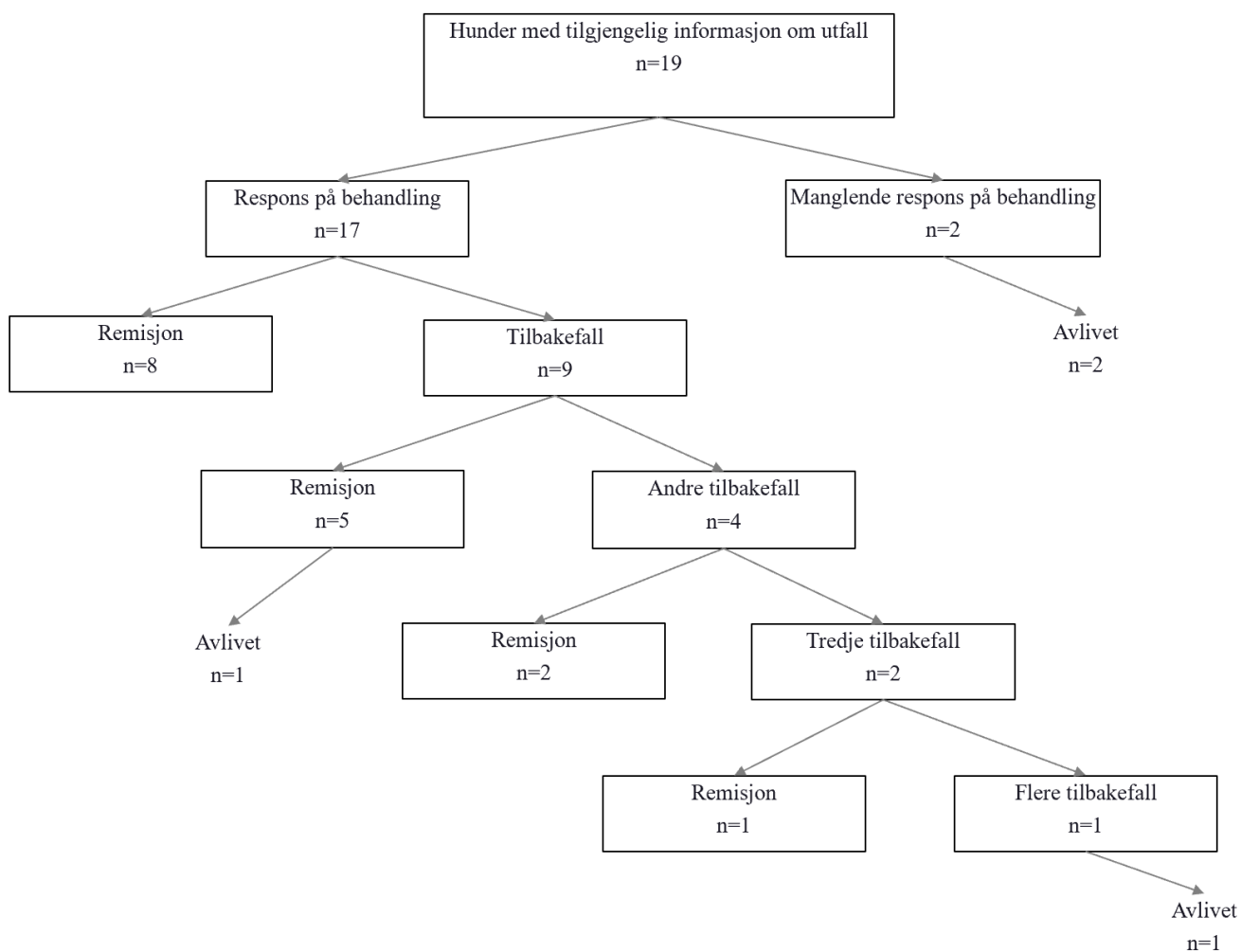
7.11 Utfall

Alle pasientenes utfall ble vurdert tolv måneder etter at diagnosen ble satt. På dette tidspunktet var 16 av 19 hunder i live (84 %), og tre hunder var avlivet (16 %). Blant de 16 hundene som var i live, var ni individer friske og stod ikke lengre på immundempende medikamenter. De resterende syv stod fortsatt på behandling, enten med glukokortikoider eller andre immundempende medikamenter. Tre hunder var avlivet, og blant disse var to avlivet på grunn av dårlig kontrollert IMPA. I vårt studieutvalg ble derfor 11 % avlivet som følge av IMPA. En av disse hadde i tillegg hofteladdysplasi, bilateral patellaluksasjon og

ryggsmerter. Hunden som ble avlivet av andre årsaker hadde nyresykdom og uremi, og hadde ved avlivningstidspunkt ikke kliniske tegn fra ledd.

To av de syv hundene som fortsatt stod på immundempende medikamenter tolv måneder etter diagnose, ble friske. For disse hundene var all behandling avsluttet henholdsvis 21 og 28 måneder etter diagnosetidspunktet. Fire hunder hadde godt kontrollert IMPA, men stod fortsatt på immunsupprimerende behandling i skrivende stund. Blant disse stod to på ciklosporin (0,37 mg/kg/annenhver dag og ukjent dosering), én på azatioprin (ukjent dosering) og én på prednisolon (0,2 mg/kg/dag). En av de syv hundene ble avlivet to år etter diagnose. Denne hunden hadde hatt generelt god livskvalitet med lav dosering av prednisolon, med enkelte episoder hvor en økt dose var nødvendig for å kontrollere halthet. Likevel er IMPA vurdert til å være medvirkende årsak til eutanasi for denne hunden.

Utfallet var tilgjengelig for syv av de ni hundene som ble behandlet med glukokortikoider som monoterapi. Blant disse ble 86 % (n=6) friske og kunne avslutte medisinerings. Blant de 13 hundene som fikk kombinasjonsterapi, var endelig utfall tilgjengelig for tolv. Fem (42 %) av disse hundene ble friske, og kunne avslutte medisinerings.



Figur 7: Utfall for de 19 pasientene som presenterte med IMPA der oppfølgingsinformasjon var tilgjengelig. Med remisjon menes fravær av kliniske tegn og inkluderer både hunder som fikk behandling med immundempende legemidler, og hunder som ikke stod på medisiner.

8 Diskusjon

8.1 Klassifiseringen av IMPA

Terminologien og inndelingen av immunmedierte leddsykdommer hos hund kan være noe forvirrende og vanskelig å forstå. I ulike studier og litteratur brukes forkortelsen IMPA til tider som en samlebetegnelse på alle de ulike undergruppene, mens det andre ganger brukes spesifikt om primær og idiopatisk IMPA (Johnson & Mackin, 2012b; Nelson & Couto, 2020; Ravicini *et al.*, 2023; Perez *et al.*, 2024). Inndelingen av de fire ulike typene av idiopatisk IMPA laget av Bennett i 1987 bruker ordet «idiopatisk», også om de tre typene som er assosiert med utløsende faktorer (Bennett, 1987). Dette er et ord som innenfor medisin vanligvis betegner sykdommer hvor det ikke kan påvises sammenheng med andre tilstander, og det kan dermed være misvisende å bruke ved polyartritter sekundært til for eksempel neoplasi. I denne oppgaven valgte vi derfor å bruke benevnelsene primær IMPA og sekundær IMPA, hvor de pasientene som ikke hadde en assosiert utløsende årsak til sykdommen ble klassifisert som primære.

Blant våre pasienter var det hele 91 % som ble diagnostisert med en primær IMPA, og bare 9 % med sekundær. I andre retrospektive studier har andel pasienter med primær IMPA vært fra 52 til 79 % (Rondeau *et al.*, 2005; Stull *et al.*, 2008; Perez *et al.*, 2024). Av de ekskluderte pasientene i vår studie var det tre hunder som hadde kliniske tegn på polyartritt, hvor det var mistenkt at polyartritten var sekundær til GI-sykdom. Dette var pasienter som trolig kunne vært klassifisert under sekundær IMPA, men som ikke fikk en definitiv diagnose i mangel på leddaspirat. Andre grunner til en høyere andel pasienter med primær IMPA i vår studie kan være at Norge har et relativt lavt nivå av vektorbårne sykdommer, og at den norske

hundepopulasjonen generelt har god helse med lav forekomst av smittsomme sykdommer (Falk *et al.*, 2024; Mattilsynet, 2023).

To av pasientene med primær IMPA hadde samtidig SRMA, noe som også er sett i andre studier (Webb *et al.*, 2002; Gonçalves *et al.*, 2022).

8.2 Signalement

I flere tidligere studier er det sett at det gjerne er unge til middelaldrende hunder som utvikler en immunmediert polyartritt, særlig av den primære typen (Bennett, 1987; Jacques *et al.*, 2002; Ravicini *et al.*, 2022). Vår studie viste en god fordeling i alder blant pasientene, med en variasjon fra fem måneder til ti år. Likevel stemmer resultatene godt overens med tidligere studier, ettersom de fleste pasientene var i aldersgruppen 2-4 år. Kjønnfordelingen i utvalget var 55 % tisper og 45 % hannhunder, noe som samsvarer med tidligere forskning som stort sett ikke har kunnet vise en overbevisende kjønnfordeling (Johnson & Mackin, 2012b).

Flere ulike hunderaser har vært overrepresentert i andre studier, og disse har stort sett vært mellomstore til store hunderaser (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005; Ettinger *et al.*, 2017). Dette ses igjen i vårt datamateriale, hvor 86 % av hundene veide over 12 kg. De hyppigst forekommende hunderasene var toller, flat coated retriever og whippet. I tillegg var en av blandingshundene blanding av blant annet toller. Dette er en rase som ikke er nevnt spesifikt som en av de overrepresenterte rasene tidligere, men er derimot en av rasene hyppigst affisert av sykdommen SRMA (Ettinger *et al.*, 2017). Det er i en norsk studie funnet sterke indikasjoner på at genetiske faktorer er involvert i etiologien for denne sykdommen hos norske tollere (Anfinsen *et al.*, 2008). Av de to pasientene i utvalget med SRMA var den ene toller, mens den andre var toller-blandingshunden. Dette kan både ha sammenheng med at

IMPA og SRMA kan forekomme samtidig, og at hunderasen toller trolig generelt har økt forekomst av autoimmune sykdommer (Bremer *et al.*, 2015).

Ved utregning av odds ratio for de hyppigst forekommende rasene var resultatet signifikant for de tre rasene toller, flat coated retriever og whippet. Utregningen ble gjort for å undersøke om overrepresentasjonen kunne skyldes at rasene var spesielt hyppig forekommende blant besøkende til NMBU Dyresykehuset – Smådyr, eller om de faktisk kunne være predisponert for en primær IMPA. I tidligere studier har blant annet labrador retriever, golden retriever og cocker spaniel vært overrepresenterte, noe de ikke var i vår studie. Dette er til tross for at disse de siste fem årene har vært blant de mest populære rasene i området rundt NMBU Dyresykehuset – Smådyr og i Oslo, hvor studiepopulasjonen befant seg (NKK, 2024). Studiens tre overrepresenterte raser har ikke vært blant de hyppigst registrerte i Norsk Kennel Klub sin statistikk for det samme området (NKK, 2024). Likevel må det tas høyde for at resultatet kan påvirkes av tilfeldigheter, særlig når utvalget i studien er så lite.

8.3 Reise- og medikamenthistorikk

Det var ingen av hundene i utvalget som den siste måneden hadde blitt gitt noen av legemidlene tidligere assosiert med en legemiddelindusert IMPA, og dette ble dermed ikke antatt som årsak til polyartritten hos noen av dem. Tre pasienter hadde blitt vaksinert innen de to siste månedene. Likevel ble det ikke mistenkt en vaksineindusert IMPA, ettersom denne formen gjerne utvikles 3-15 dager etter vaksinerings, og vanligvis er forbigående (Kohn *et al.*, 2003; Nelson & Couto, 2020). Vaksinehistorikk manglet derimot for ti pasienter, noe som gjør at vi ikke har mulighet til å konkludere med at ingen av pasientene i studien hadde en vaksineindusert IMPA. Informasjonen om tidligere reisehistorikk ble heller ikke vurdert til å ha en sammenheng med utvikling av IMPA, ettersom at det ikke har vært mistenkt

utenlandske agens som årsak til verken en infeksiøs polyartritt eller immunmediert polyartritt hos disse hundene.

8.4 Presentasjon og kliniske tegn

Hundene i studien hadde ved presentasjon og klinisk undersøkelse en kombinasjon av systemiske tegn og symptomer fra ledd. Blant de systemiske tegnene var feber hyppig rapportert, og ble sett hos 64 % av hundene. En annen studie fant lignende resultater der 65 % av hundene med IMPA hadde feber ($> 39,3^{\circ}\text{C}$) (Perez *et al.*, 2024). Immunmedierte lidelser er vanlige blant hunder som presenterer med feber av ukjent årsak. En studie fant at 34,8 % av hundene som presenterte med feber av ukjent årsak, hadde feber som følge av en immunmediert lidelse. De vanligste årsakene var IMPA og SRMA (Battersby *et al.*, 2006). En annen studie som undersøkte det samme hos 140 hunder mellom én og 18 måneders alder, fant at immunmedierte lidelser var årsaken i 91 % av tilfellene. For disse hundene var de hyppigst forekommende lidelsene SRMA, IMPA og metafyseal osteopati (Black *et al.*, 2019). Selv om mange hunder i studien vår presenterte med feber, var det også flere som var normoterm. IMPA er derfor ikke utelukket selv om hunden er normoterm, noe som bekreftes i flere studier (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004; Stull *et al.*, 2008; Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). I tillegg til feber, var nedsatt allmenntilstand (77 %) og nedsatt appetitt (59 %) hyppig rapportert. En studie publisert i 2022 som beskrev 73 hunder med primær IMPA, fant letargi og nedsatt appetitt hos henholdsvis 53 % og 45 % av hundene (Ravicini *et al.*, 2022).

I tillegg til tegn på systemisk sykdom, vil de fleste hunder med IMPA ha symptomer fra ledd. De vanligste kliniske tegnene og funn på generell undersøkelse er halthet, stiv gange, motvilje mot bevegelse, leddsmerte og leddfylling (Bennett, 1987; Ettinger *et al.*, 2017; Nelson &

Couto, 2020; Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). Blant hundene som ble undersøkt i denne studien, viste 64 % tegn til halthet, 41 % hadde stive bevegelser og 27 % hadde uvilje mot å gå. Det var kun én hund (5 %) som ikke viste noen av disse tegnene. Totalt sett viste altså 95 % av hundene halthet eller stivhet, som kan skyldes at halthet i flere bein vil gi stiv gange.

I litteraturen er det beskrevet at en relativt høy andel av hunder med IMPA vil vise tegn på leddsmerte ved undersøkelse (Pettersson, 2020). To studier fant at henholdsvis 72 % og 85 % av pasientene viste tegn til leddsmerte ved manipulasjon av ledd (Rondeau *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2024). Blant hundene undersøkt i denne studien viste 15 av 22 (68 %) hunder tegn på leddsmerte. Tallet er noe lavere enn nevnte studier. Dette kan skyldes underrapportering da det for én av hundene ikke er beskrevet noe om undersøkelse av ledd i journalen. I tillegg er studieutvalget lite, noe som gjør at hver enkelt hund har stor innvirkning på resultatet.

Sammen med leddsmerte, er leddfylling også et hyppig rapportert klinisk tegn, og er i denne studien sett i ett eller flere ledd hos 77 % av hundene. Dette tallet ligner funn i andre studier. Blant annet rapporteres leddfylling hos 75 % av hundene med IMPA i to forskjellige studier (Rondeau *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2024). Oppsummert samsvarer resultatene angående presentasjon og kliniske tegn i stor grad med hva som er funnet tidligere.

8.5 Avvik på diagnostiske tester

Leddaspirat

Fra tidligere er det beskrevet at distale ledd er de mest affiserte hos pasienter med IMPA (Slatter, 2003; Johnson & Mackin, 2012b; Ettinger *et al.*, 2017). Dette ses også i andre utgitte studier, hvor tarsalledd og carpalledd var de hyppigst affiserte, etterfulgt av kneledd og albueledd (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004). Leddaspiratet som ble tatt fra hofteledd i vår studie hadde en moderat nøytrofil inflammasjon, som kan tyde på at hofteledd også kan være et av leddene som er aktuelle å bruke for uttak av synovialvæske. Ved mistanke om IMPA, vil man basert på våre funn likevel anbefale uttak av leddaspirat fra tarsal-, carpal-, og kneledd. I og med at disse er lett tilgjengelige ledd og ofte affiserte, vil leddaspirat fra disse leddene vanligvis prioriteres. Dette kan påvirke resultatene for hvilke ledd som hyppigst har nøytrofil inflammasjon, siden andre ledd potensielt også kan være affiserte. Ideelt sett skulle man hatt like mange prøver fra alle ledd hos alle hundene for å kunne si sikkert hvilke ledd som er hyppigst affiserte.

Cytologisk undersøkelse av leddaspiratene i studien viste nøytrofil inflammasjon med 11-95 % nøytrofile granulocytter hos alle pasientene. Sammenlignet med andre studier er dette tilsvarende det som har blitt funnet tidligere, 19-99 % (Clements *et al.*, 2004; Barker *et al.*, 2022). I mange av prøvene ble de nøytrofile granulocytene beskrevet som ikke-degenererte, samsvarende med forventede cytologiske funn (MacWilliams & Friedrichs, 2003; Pettersson, 2020). Degenerativ leddsykdom ble vurdert til å være årsaken i de to leddene som viste en mononukleær inflammasjon. En slik leddsykdom kan også føre til økt volum av leddvæske og nedsatt viskositet (MacWilliams & Friedrichs, 2003). Infeksiøse agens ble ikke oppdaget under cytologisk undersøkelse på noen av prøvene, som stemmer

overens med hva annen litteratur har funnet (Rondeau *et al.*, 2005; Perez *et al.*, 2024). En av to dyrkninger fra leddaspirat var positiv for *Staphylococcus pseudintermedius*, men ble likevel tatt med i studien som IMPA, ettersom det ble konkludert med at det trolig hadde skjedd en kontaminasjon fra hundens hud under selve prøvetakingen.

Blodprøver

De vanligste funnene på hematologisk undersøkelse var nøytrofil leukocytose og mild ikke-regenerativ anemi, som samsvarer med funn i flere andre studier (Bennett, 1987; Jacques *et al.*, 2002b; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005; Stull *et al.*, 2008; Perez *et al.*, 2024). Trombocytopeni ble sett hos 23 % av pasientene våre, og er rapportert hos 8-24 % i tidligere studier (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005). I en studie fra 2002 ble det sett på sammenhengen mellom graden av nøytrofil inflammasjon i synovialvæsken og graden av leukocytose, hvor leukocytose var mer vanlig hos de hundene som hadde moderat til markert nøytrofil inflammasjon i leddene (Jacques *et al.*, 2002b). I vår studie hadde alle pasientene med leukocytose også en markert nøytrofil inflammasjon i ett eller flere ledd (n=5), men det var likevel flere pasienter som hadde en markert nøytrofil inflammasjon i ledd uten forhøyede hvite blodceller på hematologien (n=9).

Avvikene som forekom hyppigst på biokjemisk undersøkelse var forhøyede verdier av ALP, CK og AST, samt hypoalbuminemi, hyperglobulinemi og hypokreatininemi. Fra tidligere studier er forøkte verdier av ALP, ALT og hypoalbuminemi vanlige funn (Bennett, 1987; Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005; Stull *et al.*, 2008; Perez *et al.*, 2024). Forøkte verdier av ALT ble kun funnet hos 9 % av pasientene i studien vår, mens det var en betydelig høyere forekomst i en nyere studie, hvor dette avviket ble sett hos 42 % av hundene (Perez *et al.*, 2024). Forhøyet ALP er en av de mest rapporterte biokjemiske

forandringene hos hunder generelt, og kan blant annet assosieres med inflammasjon og kronisk sykdom (Ettinger *et al.*, 2017). Forøkede verdier av ALP kan også ses hos individer i vekst, og tre av våre pasienter med dette funnet var under ett år. I en studie fra 2005 hadde 23 % av de med forøkede verdier av ALP blitt behandlet med glukokortikoider (Rondeau *et al.*, 2005). Funnene samsvarer med dataene i vår studie hvor 25 % av de med forhøyet ALP, hadde kjent administrering av glukokortikoider i forkant. Dette kan forklares med at det vanligste biokjemiske avviket hos hunder under behandling med glukokortikoider er forøkte leverenzymmer, deriblant ALP og ALT (Behrend & Kemppainen, 1997; Ginel *et al.*, 2002).

Blant pasientene i studien vår var en mild forøkning av CK (<5 x øvre referanseområde) et vanlig funn med avvik hos ti av 21. Dette kan trolig forklares med at CK er et muskelenzym som raskt kan øke ved svakhet, atrofi og hevelse av muskelfibre, noe mange av pasientene kunne ha sekundært til leddsmerter og motvilje mot bevegelse. Albumin er et negativt akutfaseprotein, noe som gjør at en mild hypoalbuminemi er et vanlig funn hos pasienter med inflammasjon. Økt produksjon av globuliner skjer ved økt antigenstimulering under immunmedierte sykdommer, som ved IMPA (Ettinger *et al.*, 2017). Hos de fire pasientene med hypoglobulinemi var to av disse under ett år gamle, som kan forklares med at dette er vanlig å se hos unge hunder.

Hypokreatininemi er blitt assosiert med nedgang i muskelmasse og er i tillegg normalt hos unge dyr, som kan forklare hvorfor dette var et vanlig funn i studien vår, hvor vi både hadde hunder med vekttap og unge individer (Ettinger *et al.*, 2017). En av hundene i studien hadde azotemi ved diagnosetidspunktet. Denne ble senere diagnostisert med kronisk nyresykdom og utviklet uremi hos lokal veterinær. Dette var trolig allerede et begynnende problem hos hunden før den fikk IMPA, men ble ikke sett på som underliggende trigger til sykdommen.

Oppsummert var det hematologiske forandringer hos halvparten av pasientene, og for de fleste ble det sett noen form for biokjemiske avvik. Stort sett er avvikene uspesifikke og trolig hovedsakelig knyttet til inflammasjonsprosessen i kroppen.

CRP

Alle pasientene i studieutvalget hadde CRP-verdier over 10 mg/L, og 68 % hadde verdier over 100 mg/L. Dette samsvarer med litteratur som beskriver at hunder med systemisk inflammasjon får forøket CRP og at dette er en nyttig, men uspesifikk biokjemisk markør (Nelson & Couto, 2020). Det er også tidligere sett at hunder med IMPA får tydelig forøket CRP (Indzhova *et al.*, 2023), og at dette akutfaseproteinet også er et praktisk og godt alternativ til artrocentese ved kontroller under behandlingsforløpet (Foster *et al.*, 2014). En annen studie konkluderte derimot med at CRP-måling ikke var tilstrekkelig til å fange opp pasienter med dårlig kontrollert IMPA (Grobman *et al.*, 2017). For pasientene i vår studie var det en tydelig nedgang i CRP både to uker og 4-5 uker etter behandlingsstart. Det var 14 av 22 pasienter som hadde en CRP-måling etter to uker, og 18 pasienter som hadde måling fra fire til fem uker etter oppstart. Dermed hadde vi ikke oppfølgingsmålinger fra alle pasientene, noe som svekker muligheten til å kunne trekke konklusjoner fra vårt datamateriale. Likevel tyder den klare nedgangen i CRP samtidig med klinisk bedring etter behandlingsstart på at dette kan være et nyttig diagnostisk hjelpemiddel for å kontrollere om sykdommen er i remisjon.

Urinalyser

Analyse av urinprøver viste at to pasienter (11 %) hadde proteinuri med UPC-verdi over 1, hvor hunden som presenterte med azotemi hadde en UPC på 3,66. En UPC-verdi på 2,0 eller over, vil vanligvis skyldes en glomerulær sykdom (Vaden & Elliott, 2016). Årsaken til

proteinuri ved IMPA er ikke helt kartlagt, men en mulig forklaring er at type III hypersensitivitet med nedfelling av immunkomplekser som skjer i ledd, også kan gi deponering i nefroner og dermed gi en glomerulær nefropati (Clements *et al.*, 2004). Derfor kan man ikke utelukke at pasienten kan ha hatt en immunmediert glomerulonefritt, som ga proteinuri, samtidig med IMPA. Sammenlignet med to andre studier var prevalensen tilsvarende som i vår, 10 % hadde proteinuri med UPC over 1 (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004). I andre studier fra nyere tid er det funnet en høyere prevalens av proteinuri hvor 20 % og 38 % hadde UPC-verdier over henholdsvis 0,4 og 0,5 (Barker *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). Resterende avvik på urinanalysene ble sett på som uspesifikke og ikke relevante.

Bildedagnostikk

Lymfadenopati var det hyppigste funnet ved bruk av bildediagnostikk. Av de som fikk utført ultralyd av abdomen hadde 54 % forstørrede lymfeknuter i buken, med Inn. iliaci mediales som vanligste forstørrede lymfeknuter. Det var likevel 31 % av ultralydundersøkelsene som var uten avvik. Hepatopati og splenopati ble funnet hos henholdsvis én og to pasienter, som sammen med lymfadenopati gjenspeiler funn ved bruk av ultralyd i andre studier (Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005; Ravicini *et al.*, 2022). Siden hundene var uten andre kliniske tegn, var lymfadenopati og splenopati en sannsynlig reaktiv forandring knyttet til pasientenes immunmedierte polyartritt.

Røntgen av toraks ble utført hos 17 av 22 hunder i studien vår og viste ingen forandringer hos 71 % av disse. Bronkielt mønster ble sett hos to av pasientene og var dermed det vanligste funnet. Lav forekomst av relevante funn på røntgen av toraks har blitt sett og noe diskutert i tidligere studier med ingen forandringer hos 60-92 % av pasientene (Clements *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2005). En studie fra februar 2024 konkluderte med at for majoriteten var det

ikke nyttig med bruk av toraks røntgen eller ultralyd av IMPA-pasienter ved diagnosetidspunktet, ettersom henholdsvis 91 % og 81 % av undersøkelsene var uten funn som forandret hvilken behandling man valgte videre (Tang *et al.*, 2024). Samtidig er det viktig å ta med i vurderingen at primær IMPA er den vanligste formen, og at det da ikke er forventet å skulle oppdage noen betydningsfulle funn ved bruk av bildediagnostikk. I tidligere studier på immunmedierte lidelser som immunmediert hemolytisk anemi (IMHA), ble det også funnet lav nytteverdi ved bruk av bildediagnostikk av toraks og abdomen (Woodward & White, 2020; De Laet *et al.*, 2022). Selv om nytteverdien av bildediagnostikk er lav for de fleste, er den for enkelte individer svært viktig for å velge riktig diagnose og behandling. Den nevnte studien fra 2024 viste at seks av 77 (3%) i studieutvalget hadde funn på toraksrøntgen som endret behandlingen av IMPA, uten at disse hundene hadde noen kliniske tegn fra luftveiene (Tang *et al.*, 2024).

Hos de pasientene som fikk utført røntgen av ledd og knokler var funn av effusjon i ledd og fravær av erosive forandringer forventet å se, noe som gjenspeilet seg i resultatene (Jacques *et al.*, 2002; Clements *et al.*, 2004; Stull *et al.*, 2008; Shaughnessy *et al.*, 2016).

Av de to pasientene som hadde sekundær IMPA ble det kun gjort bildediagnostikk av den ene, da eier til den andre hunden ikke ønsket videre utredning. Hunden hadde allerede sterk mistanke om T-celle lymfom i forkant av IMPA-diagnosen, og ble derfor regnet som sekundær i studien vår. Den første hunden med sekundær IMPA presenterte med tydelige tegn på øvre luftveisinfeksjon med neseblod og hoste. Behandlende veterinær klassifiserte denne som sekundær ut ifra sykdomshistorikk og kliniske tegn, selv om den ikke hadde funn på røntgenundersøkelsen.

Fra studien vår har vi tidligere nevnt en fordeling med 91 % primære og 9 % sekundære IMPA-tilfeller. Bildediagnostikken brukes i utredningen av en IMPA-pasient for å finne eller utelukke årsaker til sekundære IMPA (Johnson & Mackin, 2012b). Utførelse av bildediagnostikk innebærer at hunden gjerne må være sedert eller ligge i anestesi, og økt strålerisiko for ansatte og pasienten selv. Det er heller ikke alle klinikker som har tilstrekkelig utstyr eller kompetanse for å kunne gjøre all bildediagnostikk. Når pasienter ikke presenterer med tydelige kliniske tegn på andre sykdomstilstander enn de som er vanlige for IMPA, kan man derfor diskutere om det er nødvendig med full utredning med ultralyd og røntgenbilder. Samtidig bekrefter studien av Tang og medforfattere at funn på bildediagnostikk noen ganger kan forandre behandlingen (Tang *et al.*, 2024). Eier må derfor være opplyst om risikoen forbundet med å ha utelatt denne diagnostikken. Ved økonomiske begrensninger hos eier, kan dette være et sted i diagnostikken man kan spare for å kunne bruke ressursene til videre kontroller og medisiner. Det er likevel viktig å påpeke at det tryggeste for videre behandling er å ha utelukket underliggende sykdom eller triggere for utvikling av IMPA, ettersom immundempende legemidler vil være kontraindisert ved for eksempel en bakteriell infeksjon. I tillegg vil behandling før eventuelt diagnostisering av underliggende triggere kunne vanskeliggjøre diagnostikken, blant annet ved lymfom som midlertidig vil kunne respondere på prednisolon (Nelson & Couto, 2020).

SNAP 4DX

De siste årene har skogflåttbestanden i Norge både økt og utvidet sitt geografiske område (Kjelland *et al.*, 2021). I studien vår hadde vi ikke informasjon om hvorvidt eier hadde funnet eller fjernet flått fra hunden sine den siste tiden, eller om de hadde brukt forebyggende tiltak mot flått. Fra tidligere studier gjort i 2016 og i 2020 i Viken fylke ble det påvist *Borrelia burgdorferi* hos henholdsvis 15,7 % og 30,5 % av flåttene (Andreassen *et al.*, 2021; Kjelland

et al., 2021). Kun to av 21 pasienter i studien vår hadde positivt svar på snaptesten for *Borrelia burgdorferi*. Den ene hunden ble forsøksvis behandlet med doksisyklin i flere dager uten bedring, men responderte når den ble satt på glukokortikoider i kombinasjon med et annet immunhemmende legemiddel. Konklusjonen ble derfor at hunden hadde antistoffene mot bakterien i kroppen fra et tidligere tidspunkt, og at det ikke var dette som ga de kliniske tegnene den presenterte med. Den andre hunden ble satt rett på glukokortikoider, responderte på dette og fikk derfor samme konklusjon. Kliniske tegn ved borreliose kan være like som ved IMPA, med feber, halthet, anoreksi og nøytrofil inflammasjon i ledd, som kan være forbigående og selvbegrensende (Littman *et al.*, 2006; Nelson & Couto, 2020). I endemiske områder med hunder som presenterer med nevnte kliniske tegn, bør derfor SNAP 4DX være en del av utredningen.

8.6 Behandling

Alle pasientene i studien ble behandlet med glukokortikoider i perioder av sin sykehistorie. De vanligste bivirkningene som ble rapportert var PU/PD og polyfagi, men det ble også sett muskeltap, redusert pelsvekst, vektøkning, økt søvnbehov, pesing, hengende buk og blodig oppkast. Disse bivirkningene sammenfaller med de som er rapportert i annen litteratur (Elkholly *et al.*, 2020; Nelson & Couto, 2020; Viviano, 2022). Det var 55 % av pasientene som ble satt på andre immunhemmende legemidler. De fleste av hundene stod på disse som en kombinasjonsterapi, mens én stod på dette som et alternativ etter prøvd glukokortikoidbehandling med blodig oppkast som bivirkning. De mest brukte alternative legemidlene var ciklosporin og azatioprin. Det var generelt lite informasjon i journalene om bakgrunnen for valg av type immunhemmende medikament og dosering. Flere ulike hensyn og vurderinger kan ha blitt tatt for valg av tilleggsbehandling. Det er ulike virkningsmekanismer, bivirkninger, doseringsintervaller, legemiddelformer og stor forskjell i økonomisk kostnad for

hundeeier. Ciklosporin har gjerne ikke like alvorlige bivirkninger som azatioprin som oftere forårsaker myelosuppresjon, men er et mye dyrere legemiddel som gis daglig og ikke annenhver dag slik azatioprin kan gis. Hos én av pasientene ble ciklosporin byttet ut med mykofenolat, og selv om årsaken ikke er beskrevet, kan dette trolig skyldes at pasienten i tillegg til IMPA hadde nyresykdom med glomerulopati. Mykofenolat er tidligere blitt anbefalt som foretrukket immunsuppressivt legemiddel til hunder med en progressiv glomerulær sykdom, hvor man mistenker en immunmediert etiologi (Segev *et al.*, 2013). Pasienten som fikk klorambucil i kombinasjon med glukokortikoider, hadde tidligere en sterk mistanke om T-celle lymfom, og legemiddelet ble trolig valgt på grunn av dette. Denne pasienten ble vurdert til å ha en sekundær IMPA, og medikamentet er ikke et av de som er blitt brukt i behandlingen av IMPA i andre større retrospektive studier (Clements *et al.*, 2004; Ravicini *et al.*, 2023; Perez *et al.*, 2024).

8.7 Innledende behandlingsrespons og tilbakefall

Av hundene i studien vår hadde 89 % en innledende god respons på behandlingen, noe som samsvarer med hva som er rapportert tidligere (Johnson & Mackin, 2012b; Nelson & Couto, 2020; Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024).

Over halvparten av hundene (53 %) fikk minst ett tilbakefall, noe som kan skyldes den høye andelen hunder med primær IMPA (91%). Lignende studier der 79 % og 100 % har primær IMPA rapporterer en tilbakefallsrate rundt 50 % (Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024).

Eldre studier beskriver i sine resultater en lavere andel med tilbakefall, på 16 % og 25 % (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004). I studien som rapporterte 16 % er kun hundenes endelige utfall beskrevet, og hunder som eventuelt har hatt tilbakefall før avlivning ble ikke inkludert i dette tallet (Bennett, 1987). Det er derfor mulig at det reelle tallet er høyere. I vår

studie ble tilbakefall basert på kliniske tegn i motsetning til cytologisk undersøkelse av leddaspirat. Nye leddaspirat er gullstandard for monitorering av behandlingsrespons og eventuelle tilbakefall, men innebærer en kostnad for eier og økt påkjenning for dyret (Johnson & Mackin, 2012b; Nelson & Couto, 2020). I denne retrospektive studien ble ikke leddaspirat gjentatt etter diagnosetidspunkt for noen av hundene. På grunn av dette kan annen patologi ha blitt tolket som et tilbakefall, noe som kan føre til en overestimert tilbakefallsrate. Studier med lignende tilbakefallsrate har også registrert tilbakefall basert på kliniske tegn (Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). For andre studier kommer det ikke frem om det er gjort nye cytologiske undersøkelser av leddvæske eller ikke (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004).

Blant hundene som fikk tilbakefall hadde to hunder SRMA i tillegg til IMPA. For disse hundene var det ved tilbakefall i ett tilfelle beskrevet feber og stiv gange, og for et annet tilfelle beskrevet feber og nakkesmerter. Det er derfor mulig at et tilbakefall av kun SRMA ble ansett som et tilbakefall av IMPA. I tre studier som så på forekomsten av tilbakefall hos hunder med SRMA, var tilbakefallsraten lavere enn tilsvarende tall for hunder med IMPA. Studiene rapporterte henholdsvis 16 %, 20 % og 32,4 % tilbakefall (Bathen-Noethen *et al.*, 2008; Lowrie *et al.*, 2009; Biedermann *et al.*, 2016). Basert på denne informasjonen er det mindre sannsynlig at hunder med SRMA feilaktig har økt tilbakefallsraten for IMPA i denne studien.

For 66 % av hundene som fikk tilbakefall skjedde det første mens hundene fortsatt stod på immunsupprimerende behandling, mens 34 % av hundene fikk tilbakefall etter fullført behandlingsregime. Andre studier viser tilsvarende tall, der henholdsvis 62 % og 79 % fikk tilbakefall før avsluttet behandling (Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024). Dette viser at

tilbakefall oftest oppstår under nedtrapping. Doseringen ved tidspunktet for tilbakefall varierte, og i vår studie stod 75 % av hundene på <0,5 mg/kg/dag, og 25 % på 0,5-1 mg/kg/dag. Tilsvarende tall i studien til Perez og medforfattere er henholdsvis 30 % og 22 % (Perez *et al.*, 2024). Det var kun fire hunder hvor informasjon om dosering av prednisolon ved tilbakefall var tilgjengelig, dette gir usikkerhet og tilfeldigheter kan ha stor betydning.

Blant de 22 inkluderte hundene, ble åtte satt på kombinasjonsterapi allerede ved diagnosetidspunkt. Blant disse fikk 50 % (n=4) tilbakefall. Det var 14 hunder som kun fikk prednisolon ved diagnosetidspunkt og av disse fikk 36 % (n=5) tilbakefall. Disse tallene tyder på at å kombinere prednisolon sammen med et annet immundempende legemiddel ikke reduserer risikoen for tilbakefall. Det er mangelfull litteratur på om valg mellom monoterapi og kombinasjonsterapi kan påvirke risikoen for tilbakefall (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Nelson & Couto, 2020; Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024).

8.8 Utfall

I denne studien ble 58 % (n=11) av hundene friske, mens 26 % (n=5) hadde behov for livslang medisiner for å unngå tilbakefall. Frisk i denne sammenhengen inkluderte kun hundene som oppnådde remisjon og ikke lengre hadde behov for medisiner på nåværende tidspunkt. Tilsvarende tall fra en studie som ser på hunder med primær IMPA er henholdsvis 63 % og 35 % (Ravicini *et al.*, 2022). Blant hundene som stod på livslang behandling, ble én hund avlivet to år etter diagnose på grunn av nedgang i livskvalitet og til slutt dårlig allmenntilstand. Denne hunden hadde sekundær IMPA på grunn av T-celle lymfom og fikk jevnlig tilbakefall med halthet. Det kan virke som at polyartritten var vanskelig å kontrollere da det ikke var mulig å fjerne underliggende årsak. Det er ikke sikkert IMPA alene var årsaken til eutanasi, men det har hatt en betydelig negativ innvirkning på hundens livskvalitet.

For denne hunden er det derfor vurdert at IMPA er medvirkende årsak til eutanasi. I skrivende stund var totalt 21 % av hundene døde (n=4), og totalt 16 % (n=3) var avlivet på grunn av IMPA. Dette tallet samsvarer med tidligere studier som rapporterer 15 %, 19 %, 24 % og 4-17 % (Bennett, 1987; Clements *et al.*, 2004; Ravicini *et al.*, 2022; Perez *et al.*, 2024).

Blant de ni hundene som ble behandlet med glukokortikoider som monoterapi, var oppfølgingsinformasjon tilgjengelig for syv. Blant disse ble 86 % (n=6) friske, og kunne avslutte medisinerings. Blant hundene som i tillegg fikk kombinasjonsterapi, ble fem av 12 (42 %) friske og kunne avslutte medisinerings. Dette betyr ikke nødvendigvis at monoterapi med glukokortikoider er et bedre alternativ enn kombinasjonsterapi. Gruppen som fikk kombinasjonsterapi inkluderte hundene som startet behandling med kun glukokortikoid, men måtte legge til et annet immunsupprimerende middel av ulike årsaker. Blant denne gruppen var det høy andel som startet på kombinasjonsterapi etter et tilbakefall, og det kan tenkes at denne gruppen er mer utsatt for dette og hadde en mer alvorlig form for IMPA. Dette vil øke sannsynligheten for avlivning eller at livslang medisinerings blir nødvendig. Totalt sett i vår studie ble seks av 19 (32 %) hunder friske med glukokortikoid som eneste behandling. Tilsvarende resultater ble funnet i en studie som rapporterer 27 % (Ravicini *et al.*, 2022). Denne studien så kun på hunder med idiopatisk polyartritt type I, men kan sammenlignes med vår studie på grunn av den store andelen hunder med primær IMPA.

9. Studiens begrensninger og generaliserbarhet

Bruken av en retrospektiv studietype innebærer usikkerhetsmomenter. Informasjonen i anamnese, bruk av diagnostiske hjelpemidler, behandlingsprotokoller, nedtrappingsplaner og oppfølging varierte mellom pasientene. Denne mangelen på standardisering gjør det vanskelig å trekke endelige konklusjoner fra datamaterialet. Ettersom ikke alle pasientene var fulgt opp hos NMBU Dyresykehuset – Smådyr, var det mangel på oppfølgende informasjon fra noen av hundene. Heller ikke alle journalene vi hadde tilgang til inneholdt de dataene vi ønsket å bruke i vår karakterisering av sykdommen.

Studieutvalget var lite og inneholdt kun 22 pasienter. Dette gjør at tilfeldigheter vil spille en større rolle og gi en dårligere generaliserbarhet. Et større studieutvalg kunne gitt mer pålitelige resultater. Dette kunne man fått ved å la studien gå over flere år og/eller samlet inn data fra andre dyreklinikker og dyresykehus i tillegg. Studieutvalgets størrelse kan også ha vært påvirket av underrapportering. Det er mulig at sykdomstilfeller ikke ble fanget opp av våre søkeord i diagnoseregisteret. Tidligere var det ikke mulig å legge inn den konkrete diagnosen «immunmediert polyartritt», noe som førte til at ulike veterinærer har brukt forskjellige diagnosekoder for sykdommen.

NMBU Dyresykehuset – Smådyr er en henvisningsklinikk, noe som gjør at denne studiepopulasjonen ikke alltid er representativ for hunder i Norge. Til en henvisningsklinikk kommer det ofte pasienter med en mer diffus presentasjon, og i vår studie var ti av 22 pasienter henviste kasus. Et eksempel på dette er at blant de hundene som ikke viste tegn på leddsmerte var seks av syv henviste kasus. Leddsmerte er generelt et vanlig tegn ved IMPA, og det kan hende at andelen som viser leddsmerte er lavere i vår studie enn studiepopulasjonen.

10 Konklusjon

Denne studien viste at hundene med IMPA ved NMBU Dyresykehuset – Smådyr mellom 2020 og 2023, stort sett hadde lignende signalement, klinikopatologiske funn, behandlingsrespons og utfall som hunder i studier fra andre land. En forskjell sett i vår studie var funnet av tre overrepresenterte og mulig predisponerte hunderaser, som ikke var blant de tidligere hyppigst affiserte rasene. Dette var toller, flat coated retriever og whippet. Det var stort sett unge til middelaldrende hunder som fikk diagnosen IMPA, og det var ikke noen tydelig kjønnsdisposisjon.

De vanligste kliniske tegnene ved presentasjon var nedsatt allmenntilstand, halthet, hyporeksi/anoreksi, stivhet, leddsmerter og uvilje mot å gå. Ved klinisk undersøkelse ble det ofte sett at hundene hadde leddfylling i ett eller flere ledd, leddsmerter ved palpasjon, feber og forstørrede lymfeknuter. Hundene ble diagnostisert på grunnlag av funn av nøytrofil inflammasjon i to eller flere ledd, og de hyppigst prøvetatte leddene var carpalledd og tarsalledd. Alle pasientene i studien hadde forøkte CRP-verdier, og andre vanlige blodprøveavvik inkluderte nøytrofil leukocytose, anemi, trombocytopeni, hypoalbuminemi, hyperglobulinemi, og forøkte verdier av ALP, CK og AST. Bildediagnostikk som røntgen, ultralyd og CT ble brukt som en del av utredningen for å utelukke underliggende årsaker til IMPA. Av våre pasienter ble to diagnostisert med en sekundær IMPA, mens de resterende 20 ble antatt å ha en primær IMPA.

Pasientene ble behandlet med enten glukokortikoider alene, eller glukokortikoider sammen med andre immundempende legemidler. De mest brukte var azatioprin og ciklosporin. De hyppigst rapporterte bivirkningene av behandlingen var PU/PD og polyfagi. De fleste

pasientene hadde en innledende respons på behandlingen, men omtrent halvparten av disse fikk ett eller flere tilbakefall av kliniske tegn. Tolv måneder etter diagnostisering var det ni individer som var helt friske og ikke stod på medisiner, mens syv fortsatt stod på behandling. To av hundene ble avlivet på grunn av eller delvis på grunn av dårlig kontrollert IMPA.

Ut fra våre resultater og andre studier kan vi si at IMPA er en sykdom med relativt god prognose, men som kan gi tilbakefall og kreve langvarig oppfølging og behandling. Studien vår kan være til hjelp for norske smådyrveterinærer til å gjenkjenne kliniske tegn, stille riktig diagnose og vite om de ulike behandlingsalternativene.

11 Takk til bidragsytere

Vi vil rette en stor takk til våre veiledere Kristin Paaske Anfinsen og Sivert Nerhagen for gode råd og konstruktive tilbakemeldinger under skriveprosessen. En takk rettes også til de dyreklinikkene og eiere som har gitt oss viktig informasjon rundt oppfølging av pasientene i studien. Til slutt, en takk til kjæreste Nikolai Moxness for hjelp med Excel, samboer Bjørn Fuglem for tålmodighet og korrekturlesing, og bror Stefan Fisher-Høyrem for hjelp med kildehenvisning.

12 Summary

Title: Description & outcome of dogs with immune mediated polyarthritis

Authors: Anine Fahre, Synne Malene Høyrem Gabrielsen and Tonje Sunde

Supervisor: Kristin Paaske Anfinsen and Sivert Nerhagen, Norwegian University of Life Sciences, Department of Companion Animal Clinical Sciences

Canine immune-mediated polyarthritis (IMPA) is a disease caused by the deposition of immune complexes in the synovial membrane, with a development of joint inflammation. A definitive diagnosis is made by finding an aseptic neutrophilic inflammation in the synovial fluid from two or more joints. Canine immune-mediated polyarthritis exists in erosive and non-erosive forms, with the non-erosive form being far more common. Non-erosive IMPA is classified in many ways, but in this study, it is divided into primary and secondary variants. Primary IMPA is suspected if possible underlying causes have been ruled out, while secondary IMPA is diagnosed by finding such triggers. The purpose of this retrospective study was to characterize IMPA in the Norwegian dog population by examining the records of patients diagnosed with this condition at the NMBU Small Animal Hospital between 2020 and 2023. From a sample of 22 dogs, medium and large dog breeds were overrepresented, with Nova Scotia duck tolling retriever, Whippet, and Flat coated retriever being the most commonly occurring breeds. Most dogs were between two and four years old at diagnosis, without gender predisposition. The most common clinical signs were lethargy, joint effusion, joint pain, lameness, fever, and decreased appetite. Arthrocentesis was most frequently taken from the carpal and tarsal joints, showing neutrophilic inflammation. The most common findings on complete blood count were neutrophilia, thrombocytopenia, and mild non-regenerative anemia. On biochemical blood analysis, increased CRP, ALP, and CK,

hypoalbuminemia, hyperglobulinemia, and increased AST were the most frequently occurring abnormalities. Examination with blood analysis, urine analysis, serological tests, and imaging was used to identify underlying causes of IMPA. Ninety-one percent (91 %) of the study sample were diagnosed with primary IMPA. Glucocorticoids as monotherapy or in combination with other immunosuppressive drugs were used as treatment in all dogs. Among the 19 dogs where follow up information were available, 17 had a good initial response to treatment. Relapse was reported in 53 %, and among these, 50% experienced multiple relapses. Among the 19 dogs with available follow up information twelve months post-diagnosis, 47 % had achieved a complete cure, 37 % were still on medication, and three dogs had been euthanized (16 %). One dog was euthanized due to reasons unrelated to IMPA, and because of this a total of 11 % of the dogs had been euthanized due to IMPA.

13 Referanser

Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. (2016) *Basic Immunology*. 5. utg. St. Louis: Elsevier.

Andreassen, T. H., Havang, I. & Ulsrud Myren, I. K. (2021) *Forekomst av Borrelia burgdorferi sensu lato og Anaplasma phagocytophilum i Ixodes ricinus fra to områder i Viken fylke*, 87. Fordypningsoppgave. Ås: Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.
Tilgjengelig fra: <https://nmbu.brage.unit.no/nmbu-xmlui/handle/11250/2759301> (lest: 05.03.2024).

Anfinsen, K. P., Berendt, M., Liste, F. J. H., Haagensen, T. R., Indrebø, A., Lingaas, F., Stigen, Ø. & Alban, L. (2008) 'A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the Norwegian population of Nova Scotia duck tolling retrievers born 1994–2003', *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(4), s. 350–355. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442678/> (lest 29.04.2024)

Archer, T. M., Boothe, D. M., Langston, V. C., Fellman, C. L., Lunsford, K. V. & Mackin, A.J. (2014) 'Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), s. 1–20. doi: 10.1111/jvim.12265.

Barker, L., McManus, S., Adamantos, S. & Black, V. (2022) 'Point prevalence and clinical gincourse of proteinuria in dogs with idiopathic non-erosive immune-mediated polyarthritis', *Journal of Small Animal Practice*, 63(8), s. 619–623. doi: 10.1111/jsap.13503.

Bathen-Noethen, A., Carlson, R., Menzel, D., Mische, R. & Tipold, A. (2008) 'Concentrations of Acute-Phase Proteins in Dogs with Steroid Responsive Meningitis-

Arteritis', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), s. 1149–1156. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0164.x.

Battersby, I. A., Murphy, K. F., Tasker, S. & Pappasouliotis, K. (2006) 'Retrospective study of fever in dogs: laboratory testing, diagnoses and influence of prior treatment', *Journal of Small Animal Practice*, 47(7), s. 370–376. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00042.x.

Behrend, E. N. & Kempainen, R. J. (1997) 'Glucocorticoid Therapy: Pharmacology, Indications, and Complications', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), s. 187–213. doi: 10.1016/S0195-5616(97)50027-1.

Bennett, D. (1987) 'Immune-based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 3. Canine idiopathic polyarthritis.', *Journal of Small Animal Practice*, 28(10), s. 909–928.

Biedermann, E., Tipold, A. & Flegel, T. (2016) 'Relapses in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis', *Journal of Small Animal Practice*, 57(2), s. 91–95. doi: 10.1111/jsap.12418.

Black, V. L., Whitworth, F. J. S. & Adamantos, S. (2019) 'Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases', *Journal of Small Animal Practice*, 60(2), s. 116–120. doi: 10.1111/jsap.12938.

Bremer, H. D., Vilson, Å., Bonnett, B. N. & Hansson-Hamlin, H. (2015) 'Disease patterns and incidence of immune-mediated disease in insured Swedish Nova Scotia Duck Tolling Retrievers', *Veterinary Record*, 177(3), s. 74–74. doi: 10.1136/vr.102960.

Brun-Hansen, H. (2024) *Intervju med diplomat i klinisk patologi Hege Brun-Hansen ved NMBU Dyresykehuset - Smådyr. Ås (21.02.2024).*

- Christensen, M. B., Langhorn, R., Goddard, A., Andreasen, E. B., Moldal, E., Tvarijonaviciute, A., Kirpensteijn, J., Jakobsen, S., Persson, F. & Kjelgaard-Hansen, M. (2014) 'Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs', *The Canadian Veterinary Journal*, 55(2), s. 161–168.
- Clements, D. N., Gear, R. N. A., Tattersall, J., Carnicheal, S. & Bennett, D. (2004) 'Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997–2002)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(8), s. 1323–1327. doi: 10.2460/javma.2004.224.1323.
- Cribb, A. E. & Spielberg, S. P. (1990) 'An in vitro investigation of predisposition to sulphonamide idiosyncratic toxicity in dogs', *Veterinary Research Communications*, 14(3), s. 241–252. doi: 10.1007/BF00347744.
- De Laet, N., Fina, C., Dhumeaux, M. & Hrovat, A. (2022) 'Diagnostic imaging findings in a referral population of dogs diagnosed with immune-mediated haemolytic anaemia: 50 cases (2015-2018)', *Journal of Small Animal Practice*, 63(12), s. 890–896. doi: 10.1111/jsap.13542.
- Elkholly, D. A., Bordbelt, D. C., Church, D. B., Pelligang, L., Mwacalimba, K, Wright, A. K. & O'Neill, D. G. (2020) 'Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK', *Frontiers in Veterinary Science*, 7. doi: 10.3389/fvets.2020.00515.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (2017) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8. utg. St. Louis: Elsevier.
- Falk, M., Nordstoga, A. B., Granstad, S., Wolff C., Urdahl A. M. & Mejdell, C. M. (2024) *Dyrehelserapporten 2023*. Rapport fra Veterinærinstituttet (25.04.2024). Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2024/dyrehelserapporten-2023> (lest: 30.04.2024).

Ford, R. B. & Mazzaferro, E. (2012) *Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*. 9. utg. St. Louis: Elsevier.

Fossum, S. (2023a) *Proteoglykaner*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snø.no/proteoglykaner> (lest: 24.01.2024).

Fossum, S. (2023b) *T-celler*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snø.no/T-celler> (lest: 02.03.2024).

Foster, J. D., Sample, S., Kohler, R., Watson, K., Muir, P. & Trepanier, L. A. (2014) 'Serum Biomarkers of Clinical and Cytologic Response in Dogs with Idiopathic Immune-Mediated Polyarthropathy', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), s. 905–911. doi: 10.1111/jvim.12351.

Giger, U., Werner, L. L., Millichamp, N. J. & Gorman, N. T. (1985) 'Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman pinschers', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(5), s. 479–484.

Ginel, P. J., Lucena, R. & Fernández, M. (2002) 'Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses', *Research in Veterinary Science*, 72(3), s. 201–204. doi: 10.1053/rvsc.2001.0541.

Goldstein, R., Eberts, M., Beall, M. & Allemann, T. (2014) 'Performance Comparison of SNAP® 4Dx® Plus and AccuPlex® 4 for the Detection of Antibodies to *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum*.', *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 12(2). Tilgjengelig fra: https://www.researchgate.net/profile/Ramaswamy-Chandrashekar/publication/287637282_Performance_comparison_of_SNAPR_4DxR_plus_and_AccuPlexR4_for_the_detection_of_antibodies_to_Borrelia_burgdorferi_and_Anaplasma_phagocytophilum/links/5c87cae1a6fdcc88c39d522b/Performance-comparison-of-SNAPR-

4DxR-plus-and-AccuPlexR4-for-the-detection-of-antibodies-to-Borrelia-burgdorferi-and-Anaplasma-phagocytophilum.pdf (lest: 05.03.2024).

Gonçalves, R. *et al.* (2022) ‘Inflammatory Disease Affecting the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study in England (2010–2019)’, *Frontiers in Veterinary Science*, 8. doi: 10.3389/fvets.2021.819945.

Grobman, M., De Decker, S., Walmsley, G., Butterfield, S. & Maddox, T. W. (2017) ‘Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), s. 1430–1440. doi: 10.1111/jvim.14787.

Idowu, O. A. & Heading, K. L. (2018) ‘Type 1 immune-mediated polyarthritis in dogs and lack of a temporal relationship to vaccination’, *Journal of Small Animal Practice*, 59(3), s. 183–187. doi: 10.1111/jsap.12774.

Indzhova, V., Czopowicz, M., Kilpatrick, S., Gutierrez-Quintana, R. & Brocal, J. (2023) ‘Signalment and C-reactive protein values in dogs with immune-mediated polyarthritis and steroid responsive meningitis arteritis’, *Frontiers in Veterinary Science*, 10. Tilgjengelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1091318> (lest: 24.01.2024).

Jacques, D. Cauzinille, L., Bouvy, B. & Dupre, G. (2002) ‘A Retrospective Study of 40 Dogs with Polyarthritis’, *Veterinary Surgery*, 31(5), s. 428–434. doi: 10.1053/jvet.2002.34665.

Johnson, K. C. & Mackin, A. (2012a) ‘Canine Immune-Mediated Polyarthritis – Part 1: Pathophysiology’, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(1), s. 12–17. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5744.

- Johnson, K. C. & Mackin, A. (2012b) 'Canine Immune-Mediated Polyarthritis – Part 2: Diagnosis and treatment', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(2), s. 71–82. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5756.
- Kjelland, V., Stamberg, P., Kloster, H., Vikse, R., Csángó, P. A. & Andreassen, Å. K. (2021) 'Borrelia spp. i skogflått samlet fra katter og hunder i Norge', *Norsk veterinærtidsskrift*. Tilgjengelig fra: https://nvt.vetnett.no/journal/2021/5/m-137/Borrelia_spp._i_skogflaett_samlet_fra_katter_og_hunder_i_Norge (lest: 15.04.2024).
- Kohn, B., Garner, M., Lübke, S., Schmidt, M. F. G., Bennett, D. & Brunnberg, L. (2003) 'Polyarthritis following vaccination in four dogs', *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 16(1), s. 6–10. doi: 10.1055/s-0038-1632747.
- Littman, M. P., Goldstein, R. E., Labato, M. A., Lappin, M. R. & Moore, G. E. (2006) 'ACVIM Small Animal Consensus Statement on Lyme Disease in Dogs: Diagnosis, Treatment, and Prevention', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), s. 422–434. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02880.x.
- Løvik, M. (2023) *Hypersensitivitetsreaksjon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/hypersensitivitetsreaksjon> (lest: 04.03.2024).
- Lowrie, M., Penderis, J., McLaughlin, M., Eckersall, P. D. & Anderson, T. J. (2009) 'Steroid Responsive Meningitis-Arteritis: A Prospective Study of Potential Disease Markers, Prednisolone Treatment, and Long-Term Outcome in 20 Dogs (2006–2008)', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), s. 862–870. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0337.x.
- Lunde, E. (2018) *Immunologi for dummies - Det medisinske fakultet*. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/om/aktuelt/blogg/2018/immunologi-pa-1-2-3.html> (lest: 25.01.2024).

Lundgren, B. (2007) 'Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Dogs', *Veterinary Partner*.

Tilgjengelig fra: <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4952585> (lest: 24.04.2024).

MacWilliams, P. S. & Friedrichs, K. R. (2003) 'Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(1), s. 153–178. doi: 10.1016/S0195-5616(02)00083-9.

Mattilsynet (2023) *Det er viktig med smittebeskyttelse dersom du reiser med eller innfører hund til Norge fra utlandet*. Tilgjengelig fra: <https://www.mattilsynet.no/dyr/kjaeledyr/reise-med-kjaeledyr/viktig-med-smittebeskyttelse-dersom-du-reiser-med-eller-henter-hund-fra-utlandet> (lest: 05.03.2024).

MedCalc (u.å.) *MedCalc's Odds ratio calculator*. Tilgjengelig fra:

https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (lest: 09.04.2024).

Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008) 'C-reactive protein concentration in dogs with various diseases', *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70(2), s. 127–131. doi: 10.1292/jvms.70.127.

Nelson, R. W. & Couto, C. G. (2020) *Small Animal Internal Medicine*. 6. utg. St. Louis: Elsevier.

NKK (2024) *Registreringsstatistikk - NKK*. Tilgjengelig fra:

<https://www.nkk.no/registrering/registreringsstatistikk/> (lest: 09.04.2024).

Ohno, K., Yokoyama, Y., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2006) 'C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis', *The Journal of Veterinary Medical Science*, 68(12), s. 1275–1279. doi: 10.1292/jvms.68.1275.

Perez, J. C., Travail, V., Lamb, V. & Kelly, D. (2024) 'Canine immune-mediated polyarthritis: A review of 84 cases in the UK between 2011 and 2021', *Veterinary Medicine and Science*, 10(2), p. e1306. doi: 10.1002/vms3.1306.

Pettersson, K. (2020) 'Kliniska sjukdomstecken samt diagnostik vid immun medierad polyartrit hos hund', *Svensk Veterinärtidning*. Tilgjengelig fra: <https://www.svenskveterinartidning.se/vetenskapliga-artiklar/> (lest: 04.04.2024).

Ramsey, I. (2011) *BSAVA Small Animal Formulary*. 7. utg. BSAVA.

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2016) *Rang & Dale's Pharmacology*. 8. utg. London, UK: Elsevier.

Ravicini, S., Kent, A., Dunning, M., Baines, S., Clarke, S. & Allerton, F. (2022) 'Description and outcome of dogs with primary immune-mediated polyarthritis: 73 cases (2012-2017)', *Journal of Small Animal Practice*, 64(3), s. 142–148. doi: 10.1111/jsap.13565.

Rhoades, A. C, Vernau, W., Kass, P. H., Herrera, M. A. & Sykes, J. E. (2016) 'Comparison of the efficacy of prednisone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune-mediated polyarthritis', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(4), s. 395–404. doi: 10.2460/javma.248.4.395.

Riviere, J. E. & Papich, M. G. (2018) *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 10. utg. Hoboken: Wiley Blackwell.

Rondeau, M. P., Walton, R. M., Bissett, S., Drobatz, K. J. & Washabau, R. J. (2005) 'Suppurative, Nonseptic Polyarthropathy in Dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), s. 654–662. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02743.x.

Segev, G., Cowgill, L. D., Heiene, R., Labato, M. A. & Polzin, D. J. (2013) 'Consensus Recommendations for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Based on Established Pathology', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(s1), s. S44–S54. doi: 10.1111/jvim.12228.

Shaughnessy, M. L., Sample, S. J., Abicht, C., Heaton, C. & Muir Peter (2016) 'Clinical features and pathological joint changes in dogs with erosive immune-mediated polyarthritis: 13 cases (2004–2012)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(10), s. 1156–1164. doi: 10.2460/javma.249.10.1156.

Singh, B. (2018) *Dyce, Sack, and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy*. 5.utg. Calgary: Elsevier.

Slatter, D. (2003) *Textbook of Small Animal Surgery*. 3. utg. Philadelphia: Saunders.

Stull, J. W., Evason, M., Carr, A. P. & Waldner, C. (2008) 'Canine immune-mediated polyarthritis: Clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991–2001)', *The Canadian Veterinary Journal*, 49(12), s. 1195–1203. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583415/> (lest 30.04.2024)

Sung, J., Chae, Y., Lee, D., Koo, Y., Yun, T., Chang, D., Park, K., Yang, M., Kang, B., & Kim, H. (2023) 'Systemic lupus erythematosus in a dog treated for temporomandibular disorder – a case report', *Acta Veterinaria Brno*, 92(2), s. 133–138. doi: 10.2754/avb202392020133.

Tang, J. W. Y., Saiz, A., Vulpe, A., Ribas Latre, A., Furtado, R., Seth, M., Sanchez, F. V. & Furtado, R. (2024) 'Diagnostic Utility of Thoracic Radiography and Abdominal Ultrasonography in Canine Immune-Mediated Polyarthritis: 77 Cases', *Animals*, 14(4), p. 534. doi: 10.3390/ani14040534.

Tipold, A. & Schatzberg, S. J. (2010) 'An update on steroid responsive meningitis-arteritis', *Journal of Small Animal Practice*, 51(3), s. 150–154. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00848.x.

Tizard, I. (2018) *Veterinary Immunology*. 10. utg. St. Louis: Elsevier.

Vaden, S. & Elliott, J. (2016) 'Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.009.

Vilén, A., Nilson, B., Petersson, A., Cigut, M., Nielsen C. & Ström H. (2021) 'Detection of bacterial DNA in synovial fluid in dogs with arthritis: a comparison between bacterial culture and 16S rRNA polymerase chain reaction', *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63(1), p. 34. doi: 10.1186/s13028-021-00599-7.

Viviano, K. R. (2022) 'Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats: Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects', *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52(3), s. 797–817. doi: 10.1016/j.cvsm.2022.01.009.

Webb, A. A., Taylor, S. M. & Muir, G. D. (2002) 'Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis in Dogs with Noninfectious, Nonerosive, Idiopathic, Immune-Mediated Polyarthritis', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(3), s. 269–273. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02368.x.

Woodward, G. & White, J. (2020) 'The utility of screening diagnostic tests in identifying associative immune-mediated haemolytic anaemia in dogs', *Australian Veterinary Journal*, 98(12), s. 586–590. doi: 10.1111/avj.13016.

Zachary, J. F. (2016) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. utg. St. Louis: Elsevier.

14 Vedlegg

Vedlegg 1: Oversikt over resultater fra hematologisk undersøkelse. WBC = hvite blodceller. RBC = røde blodceller. HGB = hemoglobin. HCT = hematokrit. PLT = blodplater. MCV = mean cell volume. MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration. RDW = red cell distribution width. NØY = nøytrofile granulocytter. LUC = large unstained cells * = Platetallet var sannsynlig falsk lavt grunnet plateagregater og store plater sett på blodutstryk.

Pasient	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	MCV	MCHC	RDW	NØY	Lymfocytter	Monocytter	Eosinofile	Basofile	LUC
1	33,4	5	96	0,32	120*	65	297	16	26,7	1,8	3	0,1	0,1	1,9
2	15,1	6	133	0,41	247	68	326	14	10,3	3	0,6	1,1	0	0
3	19,9	4,8	114	0,36	165	75	320	12	15,5	2,8	1	0,2	0,1	0,3
4	8,1	5,5	136	0,42	321	76	325	13	3,2	2,5	1,5	0,8	0	0
5	10,7	6,1	155	0,46	155	75	335	13	8,9	1,1	0,4	0,1	0,1	0,1
6	15,5	6,3	135	0,42	151*	66	325	15	10,6	2,9	1,6	0,2	0,1	0,1
7	15,2	6	143	0,43	264	72	330	14	8,3	5,4	1,2	0,1	0,1	0,2
8	17,9	5,9	137	0,36	402	61,1	377	14,8	16	0,7	0,4	0,7	0,02	-
9	12,3	6,7	157	0,47	-	70	335	14	8,4	3	0,5	0,3	0,1	0
10	25,6	7,2	172	0,52	150	73	330	13	21,9	2	1,2	0,2	0,2	0,2
11	8	5,5	125	0,37	285	68	333	14	5,2	1,8	0,5	0,6	0	0
12	14,7	6,1	130	0,4	517	66	324	15	13	1	0,6	0,2	0	0
13	8,5	4,9	100	0,32	106*	65	315	15	7,3	1	0,2	0,1	0	0
14	5,6	6,3	150	0,46	172	73	325	14	3,9	1,1	0,4	0,1	0	0,1
15	36,2	5,7	123	0,37	431	65	330	14	33,7	0,7	1,2	0,3	0,1	0,1
16	4,8	5,8	137	0,43	619	74	319	13	2	2,3	0,2	0,2	0	0
17	13	6,2	144	0,42	205	68	343	14	10,9	1,2	0,7	0,2	0	0
18	9,1	6,7	152	0,46	279	69	331	14	6,6	1,4	0,5	0,6	0	0
19	5,4	6	141	0,44	118	73	318	13	4	0,8	0,3	0,1	0	0,1
20	13,6	6,8	148	0,45	364	66	330	15	10,2	2,2	0,9	0,1	0	0,1
21	38,2	4,3	100	0,31	106	72	324	13	31,5	2,1	3,4	0	0,1	1,2
22	12,8	6,6	151	0,45	325	68	337	14	10,6	1,2	0,8	0,2	0	0
Median	13,3	6	137	0,42		68,5	328	14	10,3	1,8	0,65	0,2	0	0,1
Gjennomsnitt	15,62	5,92	135,4	0,41		69,5	328,6	13,9	12,2	1,9	0,96	0,296	0,046	0,2
Referanseintervall	6,00-18,00 x10 ⁹ /L	5,10-8,5 x 10 ¹² /L	120-180 g/L	0,35-0,55 L/L	180-500 x 10 ⁹ /L	62-76 fL	320-360 g/L	11-16 %	3,60-13,0 x10 ⁹ /L	0,80-5,80 x 10 ⁹ /L	<1,60 x10 ⁹ /L	<1,8 x 10 ⁹ /L	<0,4 x 10 ⁹ /L	<1,5 x 10 ⁹ /L

Vedlegg 2: Oversikt over resultater fra biokjemisk serumanalyse hos 22 pasienter med IMPA.

AMY = amylase. LIP = lipase. TP = total protein. ALB = albumin. GLOB = globulin.

Pasient	AST	ALT	ALP	CK	AMY	LIP	TP	ALB	GLOB	ALB/ GLOB	Urea	Kreatinin	Total bilirubin	Glukose	Kolesterol
1	113	65	728	525	834	22	53	18	35	0,5	4,9	56	26	2,9	7,7
2	38	80	40	89	851	23	54	35	19	1,9	8,4	66	1	6,1	3,5
3	27	45	104	75	589	13	55	37	18	2	3,8	55	1	5	8,2
4	34	18	73	175	1064	29	64	28	36	0,8	3,5	60	3	4,7	4,5
5	121	136	413	658	491	22	63	35	28	1,3	2,7	66	3	6,1	8,1
6	34	44	125	155	721	17	61	41	20	2,1	4,4	77	1	4,9	7,4
7	56	39	31	560	882	13	71	33	38	0,9	6,3	71	1	7,8	5,1
8	-	48	122	-	616	837	63	27	36	0,8	4,2	63	3	5,8	-
9	20	26	40	60	682	23	60	40	20	2	4,1	59	0	5,8	6,6
10	46	69	237	122	393	18	64	29	35	0,8	3,2	56	4	3,4	8,8
11	31	52	53	209	673	23	60	31	29	1,1	5	91	3	5,3	5,4
12	42	25	105	222	1177	14	-	30	27	1,1	3,4	51	0	4,8	4
13	21	12	106	203	850	35	58	21	37	0,6	5	79	3	5,2	8,9
14	22	46	61	39	2248	63	65	31	34	0,9	9,7	149	0	4,8	6,6
15	198	31	229	528	1273	60	66	32	34	1	8,2	85	2	3	8,4
16	29	18	76	140	1145	18	64	36	28	1,3	5	78	1	6,8	5,7
17	33	42	86	273	1007	71	62	37	25	1,5	5,7	85	2	4,8	6,8
18	40	42	56	325	677	16	58	32	26	1,2	7	71	1	5	7,3
19	33	26	29	68	2252	18	70	30	40	0,8	4,2	73	2	4,6	3,8
20	28	36	353	145	640	16	65	36	28	1,3	2,7	49	1	6,2	7,3
21	95	29	340	483	1124	12	54	25	29	0,8	4,8	54	3	4,8	11,9
22	41	85	96	141	340	25	57	34	23	1,3	2,8	69	2	6,1	6
Median	34	42	100	175	842	22	61,5	32	28,5	1,1	4,6	67,5	1	5	6,8
Gjennomsnitt	52,48	46,09	159,2	247,38	933,14	63,1	58,5	31,7	29,32	1,18	4,95	71,05	2,82	5,18	6,76
Referanseintervall	0-40 U/L	0-80 U/L	0-90 U/L	0-200 U/L	0-1050 U/L	0-150 U/L	54-75 g/L	32-44 g/L	22-31 g/L	1.00-2.00	3,5-7,2 mmol/L	65-110 µmol/L	0-7 µmol/L	3,6-6,6 mmol/L	3,4-10 mmol/L

Vedlegg 3: Oversikt over elektrolyttverdier hos 22 pasienter med IMPA.

Pasient	Kalsium	Fosfor, uorganisk	Natrium	Kalium	Natrium: kalium	Klorid
1	2,1	1,4	149	4,4	33,6	122
2	2,4	1,3	148	4	37	117
3	2,6	2	144	4	35,7	106
4	2,5	1,4	147	4,5	32,4	112
5	2,5	1,3	150	4	37,9	114
6	2,8	2,2	146	4,4	33,7	112
7	2,6	1,5	149	4,4	33,6	119
8	2,42	1,5	152	4,3	35	111
9	2,6	1,2	146	4,5	32,8	116
10	2,3	1,6	149	4,1	36,4	113
11	2,6	1,7	150	4,5	33,6	115
12	2,2	1,4	147	4,7	31,4	115
13	2,1	1,1	143	3,9	37,1	116
14	2,5	1,2	148	4,4	33,6	115
15	2,7	2,4	148	4,2	35	106
16	2,5	1,3	145	5,3	27,2	113
17	2,5	1,2	145	3,6	39,7	115
18	2,2	1,6	151	4,8	31,8	117
19	2,4	1,3	147	4,3	34,4	113
20	2,3	1,5	143	4,3	33,6	110
21	2,3	1,3	140	3,9	36,1	110
22	2,4	1,3	144	4	35,7	109
Median	2,46	1,4	147	4,3	34,1	113,5
Gjennomsnitt	2,43	1,49	146,86	4,3	34,42	113,45
Referanse-intervall	2,2-2,9 mmol/L	0,9-2 mmol/L	140-154 mmol/L	3,7-5,8 mmol/L	>27	99-115 mmol/L



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no