



# Pankreasspecifikt lipas (cPL) som diagnostiskt test vid akut pankreatit hos hund

---

*Pancreatic lipase (cPL) as a diagnostic test for acute pancreatitis in dogs*

Johanna Abrahamsson

Självständigt arbete • 30 hp  
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Veterinärprogrammet  
Uppsala 2022





# Pankreasspecifikt lipas (cPL) som diagnostiskt test vid akut pankreatit hos hund

*Pancreatic lipase (cPL) as a diagnostic test for acute pancreatitis in dogs*

Johanna Abrahamsson

**Handledare:** Anna Hillström, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Emma Strage, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** A2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0869

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Kursansvarig inst.:** Institutionen för kliniska vetenskaper

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2022

**Omslagsbild:** Johanna Abrahamsson

**Nyckelord:** Pankreatit, cPL, pankreasspecifikt lipas, Vcheck cPL, hund

**Sveriges lantbruksuniversitet**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

## Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

<https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

☒ JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

☐ NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

## Sammanfattning

Pankreatit hos hund kan vara svårdiagnostiserat på grund av en varierande klinisk bild och avsaknaden av ett enskilt test som med säkerhet kan ställa diagnosen. För att fastställa att en hund har pankreatit behöver hänsyn tas till anamnes, kliniska fynd, ultraljudsresultat och blodprovresultat.

Analys av pankreasspecifikt lipas (canine pancreatic lipase, cPL) är en viktig del av diagnostiken hos hundar med misstänkt pankreatit. Vid denna analys mäts koncentrationen av lipasmolekyler med ursprung i acinusceller i pankreas, och därför ses ökade nivåerna enbart i samband med sjukdom i pankreas.

Arbetet utgjordes av en retrospektiv journalstudie i syfte att undersöka cPL-värden analyserade med Bionote Vcheck cPL hos hundar med akut pankreatit och jämföra dessa med värden hos hundar utan pankreatit. För att en hund skulle inkluderas i studien behövde både en ultraljudsundersökning av pankreas och en analys av cPL genomförts inom 24 timmar från varandra. Resultatet från ultraljudsundersökningen användes för att klassificera hundarna och de delades in i en grupp med akut pankreatit och en grupp utan pankreatit. Utöver detta samlades information in gällande signalement, anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och C-reaktivt protein. För att analysera cPL användes testet Vcheck cPL, en immunologisk hundspecifik metod som används rutinmässigt vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS.

Resultatet visade signifikant högre cPL-värden hos hundar med akut pankreatit jämfört med hundar utan pankreatit, men då det fanns en tydlig överlappning av cPL-resultaten mellan de två grupperna bör testet inte ensamt användas i diagnostiken av pankreatit.

*Nyckelord:* pankreatit, cPL, pankreasspecifikt lipas, Vcheck cPL, hund

## Abstract

Pancreatitis is a disease which can be hard to diagnose for several different reasons, including a varying clinical picture and the lack of a single test that can, with certainty, establish the diagnosis. In the diagnostic workup of a dog with suspected pancreatitis it is important to consider the history, clinical findings, ultrasound results and results from blood tests.

Analyzing pancreas-specific lipase (canine pancreatic lipase, cPL) is an important part of the diagnostics when suspecting pancreatitis. The test measures the concentration of lipase molecules originating from acinar cells in the pancreas, which is why increasing levels are only seen when there is an ongoing disease in the pancreas.

A retrospective study of medical records was performed with the aim to examine cPL-results analyzed with Bionote Vcheck cPL in dogs with acute pancreatitis and dogs without pancreatitis. For a dog to be included in the study, an ultrasound examination of the pancreas and an analysis of cPL had to have been completed within 24 hours of each other. The dogs were divided into two groups (dogs with acute pancreatitis/dogs without pancreatitis) based on the results from the ultrasound examinations. Furthermore, information about signalment, medical history, clinical findings as well as levels of C-reactive protein was retrieved. Measurements of cPL were performed with Vcheck cPL, an immunological canine-specific method.

Results showed significantly higher cPL-values for dogs with acute pancreatitis compared to dogs without pancreatitis, but since a clear overlap of cPL-results was seen between the two groups the test should not be the only tool used when attempting to diagnose pancreatitis.

*Keywords:* pancreatitis, cPL, canine pancreatic lipase, Vcheck cPL, dog

# Innehållsförteckning

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Förkortningar .....</b>                                       | <b>8</b>  |
| <b>1. Inledning .....</b>                                        | <b>9</b>  |
| <b>2. Litteraturoversikt .....</b>                               | <b>10</b> |
| 2.1. Pankreas.....                                               | 10        |
| 2.1.1. Anatomi.....                                              | 10        |
| 2.1.2. Fysiologi.....                                            | 10        |
| 2.2. Pankreatit hos hund.....                                    | 11        |
| 2.2.1. Etiologi och patogenes .....                              | 11        |
| 2.2.2. Kliniska fynd .....                                       | 12        |
| 2.2.3. Diagnostik .....                                          | 13        |
| 2.3. cPL som diagnostiskt test vid pankreatit .....              | 16        |
| 2.3.1. IDEXX Spec cPL.....                                       | 16        |
| 2.3.2. IDEXX SNAP cPL .....                                      | 17        |
| 2.3.3. Bionote Vcheck cPL.....                                   | 18        |
| <b>3. Material och metoder .....</b>                             | <b>19</b> |
| 3.1. Journalstudie .....                                         | 19        |
| 3.1.1. Signalement, anamnes och kliniska fynd .....              | 19        |
| 3.1.2. Ultraljudsundersökning .....                              | 20        |
| 3.2. Analysmetoder.....                                          | 20        |
| 3.2.1. Bionote Vcheck cPL.....                                   | 20        |
| 3.2.2. cCRP Abott Architect c4000 .....                          | 21        |
| 3.3. Statistik .....                                             | 21        |
| <b>4. Resultat.....</b>                                          | <b>23</b> |
| 4.1. Hundar .....                                                | 23        |
| 4.2. cPL.....                                                    | 24        |
| 4.3. Anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och CRP-resultat..... | 26        |
| <b>5. Diskussion.....</b>                                        | <b>27</b> |
| <b>Referenser.....</b>                                           | <b>31</b> |
| <b>Populärvetenskaplig sammanfattning .....</b>                  | <b>34</b> |

## Förkortningar

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| AUC   | Area under the curve                 |
| cPL   | Canine pancreatic lipase             |
| CRP   | C-reaktivt protein                   |
| cTLI  | Canine trypsin-like immunoreactivity |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay    |
| ROC   | Receiver-operator-characteristics    |
| SLU   | Sveriges lantbruksuniversitet        |
| UDS   | Universitetsdjursjukhuset            |



# 1. Inledning

Pankreatit är en sjukdom som kan drabba hundar och som innebär en inflammation i bukspottskörteln. Detta kan ge upphov till kliniska fynd så som kräkningar, buksmärtor och anorexi (Pápa *et al.* 2011).

Prevalensen av pankreatit är inte helt känd, men exempelvis sågs i en studie av 200 hundar som obducerades att 2 % av hundarna hade tecken på akut pankreatit, medan 25 % hade tecken på kronisk pankreatit (Watson *et al.* 2007). Uppskattningen av prevalensen kan påverkas av att en akut pankreatit kan läka av, utan att histologiska tecken på pankreatit kvarstår (Van den Bossche *et al.* 2010).

Pankreatit kan vara en svårdiagnostiserad sjukdom hos hund. Detta beror delvis på att den kliniska bilden kan yttra sig på olika sätt och variera i allvarlighetsgrad, samt att andra sjukdomar kan ge liknande kliniska avvikelser. Ytterligare en orsak är att det inte finns ett enskilt test som kan användas för att med säkerhet ställa diagnosen.

Vid utredning av en hund med misstänkt akut pankreatit behöver veterinären göra en helhetsbedömning utifrån kliniska fynd, ultraljudsfynd, blodprovresultat och eventuellt även histologiresultat i de fall som det används (Xenoulis 2015).

Canine pancreatic lipase (cPL), eller pankreasspecifikt lipas, är lipasmolekyler med ursprung i acinusceller i pankreas, vilket gör att cPL-nivåer endast ökar i samband med en pågående sjukdomsprocess i pankreas (Cridge *et al.* 2018). Analys av cPL spelar en viktig roll i utredningsgången vid pankreatit och tolkas tillsammans med övrig klinisk information för att diagnostisera pankreatit (Xenoulis 2015).

Huvudsyftet med arbetet var att undersöka cPL-värden analyserade med Bionote Vcheck cPL hos hundar med akut pankreatit och hundar utan pankreatit. En retrospektiv journalstudie genomfördes där hundarna delades upp i två grupper (akut pankreatit/ej pankreatit) baserat på resultat från ultraljudsundersökning av pankreas. Utöver detta noterades även signalement, anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och CRP-resultat hos hundarna.

## 2. Litteraturöversikt

### 2.1. Pankreas

#### 2.1.1. Anatomi

Pankreas hittas intill magsäcken och duodenum, och består av en exokrin och en endokrin del. Majoriteten av pankreas massa (98 %) består av den exokrina delen som har en mikroskopisk struktur som består av vesikulära acinus som i sin tur är ordnade i grupper som påminner om druvklasar (Sjaastad *et al.* 2016). Dessa acinus består av en lumen som omges av ett enkelskiktat cylinderepitel. Från grupperna av acinus lämnar sekret genom små utsöndringsgångar som möts i större bukspottskörtelgångar som slutligen tömmer sig i duodenum. Den endokrina delen, som består av Langerhans cellöar med endokrina celler, utgör en betydligt mindre del (1-2 %) av den totala massan av pankreas (Paniccia & Schulick 2017).

#### 2.1.2. Fysiologi

Pankreas exokrina del producerar bukspott som har en buffrande effekt till följd av en hög koncentration av bikarbonat (Sjaastad *et al.* 2016). Den buffrande effekten tillgodoser en fördelaktig pH-nivå för de enzym som produceras i pankreas acinus-celler och som är nödvändiga för nedbrytning av lipider, proteiner, kolhydrater och nukleinsyror.

Den endokrina delen med tillhörande Langerhans cellöar producerar hormoner som exempelvis glukagon och insulin, vilka är nödvändiga för en fungerande glukohomeostas (Paniccia & Schulick 2017).

#### *Pankreatiska enzym*

De enzymer som produceras i acinusceller i pankreas inkluderar amylas, lipas, proteas och nukleas. Amylas bryter ner stärkelse till främst maltos, medan lipas bryter ner lipider till fettsyror och glycerol (Sjaastad *et al.* 2016). Proteas tar hand om proteiner och bryter ner dessa till aminosyror och peptider, medan nukleas bryter ner nukleinsyror till nukleotider.

När dessa matsmältningsenzym har producerats så packas de inuti vakuoler som sedan mognar till zymogena granula som hålls isär från de lysosomala hydrolas som finns i lysosomer (Steer & Meldolesi 1988). Detta är viktigt då cathepsin B (ett lysosomalt proteas) annars kan orsaka delvis nedbrytning av trypsinogen till aktivt trypsin vilket i sin tur kan orsaka aktivering av andra pankreatiska zymogener (inaktiva proenzym) i ett för tidigt skede.

Pankreatiska enzym utsöndras därför som zymogener och ska inte aktiveras förrän de når tarmen och de näringsämnen som hittas där, då de annars riskerar att potentiellt skada körtelceller och annan kroppsegen vävnad (Sjaastad *et al.* 2016).

## 2.2. Pankreatit hos hund

### 2.2.1. Etiologi och patogenes

Bakomliggande orsaker till pankreatit hos hund är, till skillnad från hos människa, till stor del okända (Watson 2015). De vanligaste orsakerna till pankreatit hos människor inkluderar alkoholmissbruk samt gallstenar som obstruerar gallgången (Wang *et al.* 2009).

Hos människor har en aktivering av trypsinogen till trypsin i acinusceller beskrivits som den tidigaste processen som kan ses i utvecklingen av pankreatit (Mansfield 2012). En för tidig aktivering av trypsin i acinusceller kan i sin tur aktivera andra zymogener, vilket kan bidra till autodigestion och inflammation (Watson 2015). Som tidigare nämnts producerar pankreas inaktiva zymogener som sedan aktiveras först när de når tarmen, för att på så sätt förhindra att kroppsegen vävnad skadas (Sjaastad *et al.* 2016). Det har observerats i tidiga experimentella stadier av pankreatit att zymogener av matsmältningsenzym och lysosomala hydrolas inte längre hålls åtskilda från varandra (Steer & Meldolesi 1988). Detta kan i sin tur leda till co-lokalisering, där zymogener och lysosomala hydrolas ses inuti samma vakuoler, vilket kan resultera i att cathepsin B aktiverar trypsinogen till trypsin och bidrar till en kaskadaktivering av andra zymogener från pankreas (Steer & Meldolesi 1988).

#### *Risikfaktorer för pankreatit*

Risikfaktorer för pankreatit hos hund inkluderar kön (hanar och kastrerade tikar har visats ha en ökad risk för att drabbas), hög ålder, övervikt, hypothyroidism, hyperadrenokorticism och diabetes mellitus (Hess *et al.* 1999). En studie visade även att risken för pankreatit ökade om hunden ätit sopor eller något annat utöver sin vanliga kost samt att risken ökade efter kirurgiska ingrepp (Lem *et al.* 2008).

Även hyperlipidemi har diskuterats som en potentiell riskfaktor, åtminstone hos dvärgschnauzers, där allvarlig hypertriglyceridemi var associerat med höga kon-

centrationer av cPL (Xenoulis *et al.* 2010). Det är inte konstaterat om hypertriglyceridemi är en riskfaktor för pankreatit även hos andra raser än dvärgschnauzer, men det anses troligt (Xenoulis & Steiner 2015).

#### *Akut och kronisk pankreatit*

Pankreatit kan delas in i akut pankreatit och kronisk pankreatit, men dessa kan inte skiljas åt enbart med hjälp av den kliniska bilden utan histopatologisk undersökning av pankreas krävs (Steiner 2014).

Kronisk pankreatit karaktäriseras histopatologiskt av permanenta förändringar så som atrofi av eller fibros i pankreas, medan man vid både akut och kronisk pankreatit kan se en inflammatorisk infiltration (Steiner 2014). Vid en kronisk pankreatit ses främst en mononukleär cellinfiltration, medan det vid en akut pankreatit framför allt ses en neutrofil cellinfiltration (Watson 2012). Utöver en inflammatorisk infiltration karaktäriseras akut pankreatit även av förändringar som varierar från ödem till nekros i pankreas, samt fettnekros i omkringliggande vävnad (Simpson 2017).

Kronisk pankreatit kan uppstå exempelvis efter flera upprepade akuta pankreatiter, men kan även vara en subklinisk sjukdomsprocess (Simpson 2017). Utöver detta kan även en kronisk pankreatit akutiseras (Watson 2015).

Både akut och kronisk pankreatit kan variera i allvarlighetsgrad, men den kroniska formen är ofta lindrigare och därför mer svårdiagnostiserad än den akuta (Steiner 2014). Den akuta formen är reversibel och om hunden återhämtar sig kan pankreas återställas, medan det i den kroniska formen uppstår ärrvävnad som innebär att sjukdomen är irreversibel och även kan leda till exokrin pankreasinsufficiens eller diabetes mellitus (Watson 2008).

### 2.2.2. Kliniska fynd

Vid pankreatit kan både kliniska fynd och allvarlighetsgraden av dessa variera. En studie samlade in information från 80 fall av akut pankreatit hos hund och visade att de vanligaste fynden var kräkningar, anorexi och buksmärta, men studien konstaterade även att dessa fynd inte kunde användas prognostiskt (Pápa *et al.* 2011).

Hundar med kronisk pankreatit kan uppvisa lindrigare eller intermittenta sjukdomstecken jämfört med hundar som drabbats av akut pankreatit (Xenoulis 2015). Trots detta är det viktigt att notera att man inte kan skilja formerna åt enbart med hjälp av den kliniska bilden (Steiner 2014). En studie visade att de vanligaste kliniska fynden hos hundar med kronisk pankreatit var minskad aptit, trötthet, diarré och kräkningar, vilket är likt de fynd som tidigare rapporterats för akuta fall av pankreatit (Bostrom *et al.* 2013).

### 2.2.3. Diagnostik

Pankreatit kan vara en svår diagnos att ställa med säkerhet. Detta beror delvis på att den kliniska bilden kan variera och delvis på att de kliniska avvikelser som påvisas vid pankreatit även kan ses vid andra sjukdomar.

Då det inte heller finns ett enskilt test (eller en kombination av tester) som kan ge en helt säker diagnos av pankreatit, är det istället viktigt att utesluta differentialdiagnoser och använda all den insamlade kliniska informationen (McCord *et al.* 2012). Anamnes, kliniska fynd, ultraljudsresultat, cPL-resultat och även resultat från eventuell histologi tolkas tillsammans för att fastställa diagnosen (Xenoulis 2015).

#### *Histologi*

För att diagnostisera pankreatit och bedöma huruvida den är akut eller kronisk anses det vara ”gold standard” att genomföra en histologisk undersökning av pankreas, men det är ofta inte kliniskt användbart på grund av riskerna associerade med den invasiva provtagningen (Watson 2015). En annan nackdel med metoden är risken att biopsin man tar inte är representativ för andra områden i pankreas, vilket blir problematiskt då det vid en pankreatit kan finnas fokala förändringar (Newman *et al.* 2004).

#### *Den kliniska bilden*

Som tidigare nämnts är några av de vanligaste kliniska fynden vid både akut och kronisk pankreatit anorexi, diarré, kräkningar och buksmärta (Pápa *et al.* 2011; Bostrom *et al.* 2013).

Sjukdomsfynden kan variera från ospecifika och diffusa kliniska fynd till allvarlig sjukdom med exempelvis disseminerad intravaskulär koagulation och organsvikt som följd (Xenoulis 2015). Vid fall av kronisk pankreatit kan kliniska tecken vara intermittenta och lindrigare än vid fall av akut pankreatit, och i vissa fall kan sjukdomen vara subklinisk.

#### *Ultraljud*

Ultraljud anses vara den bilddiagnostiska metod som lämpar sig bäst för att diagnostisera pankreatit, och det kan även användas för att utesluta andra misstänkta sjukdomar (Xenoulis 2015). I vissa fall kan det vara svårt att visualisera hela eller delar av pankreas vid en ultraljudsundersökning på hund, vilket kan försvåra eller omöjliggöra en ultraljudsmässig bedömning (Gao *et al.* 2018).

Vanliga ultraljudsfynd vid pankreatit inkluderar en oregelbunden och förstörd pankreas som är hypoekoisk, med omgivande steatit och fettnekros (Hecht & Henry 2007).

En studie jämförde ultraljudsresultat med histopatologiskt resultat från en biopsi tagen med hjälp av laparoskopi, och fann att det i flera fall fanns bristande överens-

stämme mellan resultaten (Webb & Trott 2008). I denna studie observerades att av 9 hundar där både ultraljud och histopatologi av pankreas utfördes stämde resultaten från undersökningarna överens endast i 22 % (2/9) av fallen (Webb & Trott 2008). Andra studier noterade att en enskild biopsi inte nödvändigtvis är tillräcklig för att kunna exkludera pankreatit, då lesioner som ses vid pankreatit kan vara fokala (Newman *et al.* 2004; Xenoulis 2015).

I en studie beskrivs det att ultraljudsresultat inte ensamt bör användas för att utesluta pankreatit som differentialdiagnos (Xenoulis 2015).

Erfarenheten hos veterinären som utför ultraljudet samt utrustningens kvalitet spelar en viktig roll när det kommer till tillförlitligheten av bedömningen som görs i samband med undersökningen (Xenoulis 2015). Det är värt att notera att tidigare studier som utvärderat ultraljud som diagnostisk metod för pankreatit ofta är äldre, och sedan dess har den bilddiagnostiska kunskapen och utrustningens kvalitet ökat.

### *Rutinblodprover*

Resultaten från rutinblodprover, så som olika hematologiska tester och biokemiska tester (exempelvis lever- och njurvärden), är ospecifika och kan inte användas för att fastställa eller utesluta förekomst av pankreatit (Xenoulis 2015). Resultaten kan vara inom referensintervall, särskilt vid lindriga fall. Trots detta är det viktigt att genomföra dessa blodprover eftersom de ger information om patientens tillstånd och kan användas för att utesluta eller bekräfta andra sjukdomstillstånd.

Förändringar som kan ses vid pankreatit inkluderar elektrolytrubbningar i varierande grad, som till exempel hyponatremi, hypokloremi och hypokalemi (Xenoulis 2015). Elektrolytrubbningarna kan uppstå exempelvis på grund av upprepade kräkningar och diarré, vilket även kan leda till dehydrering (Shukla 2010; Ueda *et al.* 2015).

Andra eventuellt avvikande blodprovsresultat inkluderar hypo- eller hyperglykemi, hypertriglyceridemi, hypoalbuminemi och i vissa fall ökade nivåer av leverenzym (Xenoulis 2015). Hypertriglyceridemi kan misstänkas bero på andra samtidiga sjukdomar alternativt en samtidig primär hyperlipidemi (Xenoulis & Steiner 2015). Även förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) förekommer vid akut pankreatit, eftersom drabbade hundar ofta har en systemisk inflammation (Tvarijonaviciute *et al.* 2015). I vissa fall ses förhöjda nivåer av kreatinin, vilket ofta kan kopplas till att hunden är dehydrerad till följd av diarré och kräkningar (Xenoulis 2015).

Resultaten från hematologiska prover vid en pankreatit visar ofta neutrofili, och ibland kan även toxiska neutrofiler och en vänsterförskjutning ses (Cowell 2004). Det är även vanligt att hematologiska prover visar erytrocytos till följd av att djuret är dehydrerat.

### *cTLI*

cTLI är en immunologisk analys som mäter trypsinogen och även till viss del trypsin, men analysen har begränsad användbarhet när det gäller att diagnostisera pankreatit (Xenoulis 2015).

En studie kom fram till att serum cTLI inte var förhöjt i ungefär hälften av de fall av pankreatit som var med i studien, varav majoriteten ansågs vara kroniska pankreatiter (Mansfield & Jones 2000). Samma studie konstaterade dels att graden av förhöjt cTLI inte alltid stämde överens med allvarlighetsgraden av pankreatiten, och dels att man behöver ta hänsyn till om det finns en samtidig njursjukdom då koncentrationen kan öka till följd av det.

### *Amylas och totalt lipas*

Amylas och totalt lipas är inte specifika för pankreas, utan nivåer kan påverkas exempelvis av njur- eller leversjukdom (Strombeck *et al.* 1981). Lipas produceras av flera olika celltyper utöver pankreasceller, och totalt lipas mäter de totala nivåerna oavsett cellulärt ursprung (Steiner *et al.* 2006). En studie visade att serumamylas och totalt serumlipas uppvisar låg sensitivitet (54 % respektive 49 %) för diagnostisering av pankreatit (McCord *et al.* 2012). Samma studie uppskattade även specificiteten för totalt serumlipas och serumamylas till 91 % respektive 78 %.

Ytterligare en studie visade på låg sensitivitet för båda testerna – endast 13,6 % för serumlipas och 18,2 % för serumamylas (Steiner *et al.* 2008). I samma studie noterades dock att majoriteten av fallen var lindriga pankreatiter, vilket kan vara en bidragande faktor till att studien visade lägre sensitivitet jämfört med andra studier.

### *cPL*

Canine pancreatic lipase (cPL), eller pankreasspecifikt lipas, mäter lipasmolekyler som har sitt ursprung i acinusceller i pankreas, vilket gör att nivåerna endast ökar i samband med att det finns en pågående sjukdomsprocess i pankreas (Cridge *et al.* 2018). Analys av cPL spelar en viktig roll i diagnostiken av pankreatit, och testet ansågs i en studie vara det serumtest för pankreatit som har högst sensitivitet och specificitet jämfört med serumlipas, serumamylas och cTLI (Xenoulis 2015).

Det finns flera olika cPL-test utvecklade av olika företag, både kvalitativa snabbtest och kvantitativa metoder.

## 2.3. cPL som diagnostiskt test vid pankreatit

### 2.3.1. IDEXX Spec cPL

#### *Beskrivning av metoden*

Specific cPL (Spec cPL) är ett test från företaget IDEXX (IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, Maine, United States). Spec cPL är en ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) där man använder antikroppar riktade mot pankreas-specifikt lipas för att mäta koncentrationen av cPL i ett prov. Metoden har i en valideringsstudie visat god precision och reproducerbarhet (Huth *et al.* 2010).

#### *Fördelar och nackdelar*

En fördel med Spec cPL är att det ger ett kvantitativt resultat som därmed även kan följas upp (Cridge *et al.* 2018). Däremot är en nackdel att det generellt sett tar längre tid att få ett resultat jämfört med andra diagnostiska tester för pankreatit, då det skickas iväg till ett externt laboratorium.

#### *Tolkning av resultat*

Referensvärdet för Spec cPL är <200 µg/L (inte förenligt med pankreatit), abnorma värden är >400 µg/L (förenligt med pankreatit) och värden mellan 200-400 µg/L bedöms vara en gråzon (möjligen förenligt med pankreatit) (McCord *et al.* 2012).

#### *Sensitivitet och specificitet*

I en studie hade Spec cPL en sensitivitet på 87-94 % då cut-off värdet var 200 µg/L, och 72-78 % då cut-off värdet var 400 µg/L (McCord *et al.* 2012). Samma studie visade att specificiteten för Spec cPL var 66-77 % (cut-off 200 µg/L) och 81-88 % (cut-off 400 µg/L). Hundarna i studien bedömdes retro-spektivt av en expertpanel utifrån klinisk historik, provresultat, ultraljudsbedömning och eventuell övrig information som fanns tillgänglig och kategoriserades i fem olika grupper, som graderades från hundar som definitivt inte hade akut pankreatit till hundar som definitivt bedömdes ha akut pankreatit.

En annan studie undersökte sensitiviteten för Spec cPL vid cut-off 400 µg/L och kom fram till att den var 81-91 % (Cridge *et al.* 2018). I den studien uppskattades specificiteten vid cut-off 400 µg/L till 74-81 %. Studien i fråga använde en panel med fem veterinärer som utifrån sin kliniska misstanke (baserat på anamnes, klinisk undersökning, hematologiska och biokemiska blodprover samt ultraljud av buken) fick kategorisera hundarna för att sedan gemensamt komma fram till ett "clinical suspicion score" som användes som standard i studien.



### 2.3.2. IDEXX SNAP cPL

#### *Beskrivning av metoden*

SNAP cPL är ett snabbtest från företaget IDEXX (IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, Maine, United States). SNAP cPL är en semikvantitativ immunologisk metod som kan användas ute på kliniker för att snabbt kunna utesluta pankreatit, det vill säga att vid ett negativt resultat bedöms pankreatit som osannolikt (Cridge *et al.* 2018).

#### *Fördelar och nackdelar*

En fördel med SNAP cPL är att man snabbt får information om huruvida pankreatit kan uteslutas som differentialdiagnos, eller om vidare utredning med andra testmetoder krävs (Xenoulis 2015). Däremot är det en nackdel är att man inte får ut ett kvantitativt värde, samt att man behöver bekräfta resultatet med en annan metod i de fall man får ett positivt svar (Washabau 2013).

#### *Tolkning av resultat*

SNAP cPL klassificerar resultatet som onormalt vid resultat  $>200 \mu\text{g/L}$ , vilket innebär att även värden i gråzon ( $200\text{--}400 \mu\text{g/L}$ ) klassificeras som positiva (McCord *et al.* 2012). Eftersom testet har ett diagnostiskt gränsvärde som är satt relativt lågt innebär det att metoden har hög sensitivitet men låg specificitet, vilket bidrar till att testet kan ge falskt positiva resultat. Därför bör positiva resultat bekräftas med en kvantitativ testmetod (Washabau 2013; Cridge *et al.* 2018).

#### *Sensitivitet och specificitet*

En studie visade att SNAP cPL hade en sensitivitet på 73,9-100 % och en specificitet på 71,1-77,8 % (Cridge *et al.* 2018). En panel av veterinärer kategoriserade hundarna utifrån klinisk information vilket gav ett "clinical suspicion score", som i sin tur användes som standard.

I en annan studie uppskattades testets sensitivitet till 91,5-94,1 % och testets specificitet till 71,1-77,5 % (McCord *et al.* 2012). Hundarna i den studien kategoriserades antingen som hundar utan pankreatit eller som hundar med misstänkt pankreatit baserat på bedömningar från en expertpanel utifrån klinisk information.

### 2.3.3. Bionote Vcheck cPL

#### *Beskrivning av metoden*

Vcheck cPL från företaget Bionote (Bionote Co LTD, Gyeonggi-do, Korea) är det test som har använts i detta arbete. Vcheck cPL är en fluorescerande immunologisk metod som ger ett kvantitativt cPL-resultat (Cridge *et al.* 2020).

#### *Fördelar och nackdelar*

En stor fördel med testmetoden är att Vcheck cPL kan användas ute på kliniker vilket möjliggör snabba provresultat, samtidigt som testet ger ett kvantitativt resultat (Cridge *et al.* 2020). En nackdel är att repeterbarheten är låg, där en studie angav att inomkörningsvariationen var 23,7 %. Detta behöver tas i beaktning vid tolkning av resultatet.

#### *Tolkning av resultat*

Referensintervall för Vcheck cPL är samma som de som används för Spec cPL, där <200 µg/L tolkas som inom referensintervall, >400 µg/L tolkas som pankreatit, och 200-400 µg/L tolkas som osäkert (Cridge *et al.* 2020).

#### *Sensitivitet och specificitet*

Det finns bristande information om sensitiviteten och specificiteten för Vcheck cPL. I en rapport från en klinisk studie, som efterfrågats av företaget BioNote, uppgavs sensitiviteten för Vcheck cPL vara 94,1 % och specificiteten 100 % (Sun-Young 2018). I jämförelse rapporterades i samma studie att sensitiviteten för Spec cPL var 88,2 % och specificiteten 100 %. Det finns dock flera oklarheter gällande metodiken i denna studie, och studien har inte publicerats i en oberoende vetenskaplig tidskrift.

## 3. Material och metoder

En retrospektiv journalstudie genomfördes med huvudsyfte att undersöka cPL-resultat hos hundar med akut pankreatit och hundar utan pankreatit. Ultraljudsundersökning av pankreas användes för att klassificera hundarna i de två grupperna (akut pankreatit/ej pankreatit). Utöver detta samlades även information om signalement, anamnes, kliniska fynd och C-reaktivt protein (CRP) in för de två grupperna.

### 3.1. Journalstudie

Data samlades in från journaler tillhörande hundar som varit på Universitetsdjursjukhusets (UDS) smådjursklinik under perioden september 2020 till augusti 2021, där både cPL analyserats med Vcheck cPL och där en ultraljudsundersökning av pankreas genomförts.

Under datainsamlingen studerades journalerna i datumordning där de med senast datum studerades först, med start i journaler från augusti 2021, för att sedan gå vidare med övriga journaler till och med september 2020 (längre bak i tiden användes andra cut-off värden för Vcheck cPL, därav inkluderades inte äldre journaler).

För att en hund skulle inkluderas i studien behövde en ultraljudsundersökning av pankreas och analys av cPL genomförts inom 24 timmar från varandra. Samtliga hundar som uppfyllde dessa kriterier inkluderades. Vid upprepade besök för pankreatit inkluderades endast det första besöket där resultat från både ultraljudsundersökning och cPL-analys fanns tillgängliga. Hundar som vid ultraljudsundersökning bedömts ha kronisk pankreatit, eller där en säker tolkning av ultraljudsresultatet inte kunde göras, exkluderades.

#### 3.1.1. Signalement, anamnes och kliniska fynd

Signalement, anamnestiska uppgifter och kliniska fynd noterades under datainsamlingen. Uppgifter om signalement som samlades in inkluderade kön (samt om eventuell kastrering gjorts), ålder, ras och vikt. Anamnestiska uppgifter som samlades in inkluderade antal dagars sjukdom och information om hunden enligt djurägaren

hade haft nedsatt allmäntillstånd, diarré, kräkning, aptitlöshet och/eller några andra samtidiga sjukdomar.

Information om kliniska fynd som samlades in inkluderade kroppstemperatur samt om veterinären bedömt att hunden uppvisat nedsatt allmäntillstånd och/eller buksmärta vid palpation.

För parametrar av kliniska fynd/anamnesuppgifter som tolkades som antingen närvarande eller icke-närvarande klassificerades variablerna på ett standardiserat sätt. Nedsatt allmäntillstånd innebar att hunden varit dämpad eller haft mindre energi än normalt, diarré innebar att hunden haft lösare avföring än normalt vid ett eller fler tillfällen, kräkning innebar att hunden kräkts vid ett eller fler tillfällen och aptitlöshet innebar att hunden inte var intresserad av mat alternativt hade ätit mindre än normalt. Antal dagars sjukdom baserades på djurägarens uppgifter om hur länge hunden hade uppvisat de symptom som de sökte vård för, och tog ej hänsyn till allvarlighetsgrad eller frekvens av dessa. Gällande de parametrar som bedömdes av veterinär (nedsatt allmäntillstånd och buksmärta) användes veterinärens egen bedömning från journalanteckningar och klassificerades som närvarande eller icke-närvarande. För parametrar där informationen bedömdes osäker för enskilda hundar, exkluderades den enskilda hundens information gällande den parametern.

### 3.1.2. Ultraljudsundersökning

Information från ultraljudsundersökningen användes för att kategorisera hundarna och dela upp dem i två grupper, akut pankreatit/ej pankreatit. Klassificeringen gjordes utifrån den aktuella radiologens utlåtande som fanns i journalen. Ultraljudsfynd förenliga med akut pankreatit inkluderade exempelvis en hypoechoisk, förstörd och oregelbunden pankreas, med omgivande fettnekros och steatit. De olika ultraljudsfynden bedömdes inte separat i detta arbete, utan klassificeringen baserades på radiologens helhetsbedömning (akut pankreatit/ej pankreatit).

Eftersom dessa ultraljudsundersökningar var rutinultraljud vid UDS smådjursklinik innebar detta att de utfördes av olika radiologer och utan en standardiserad undersökningsgång.

## 3.2. Analysmetoder

Samtliga prover analyserades som rutinprover vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, SLU.

### 3.2.1. Bionote Vcheck cPL

För att analysera cPL användes Vcheck cPL (Bionote Co LTD, Gyeonggi-do, Korea). Metoden är en fluorescerande immunologisk metod med anti-cPL anti-

kroppar som binder till pankreatiskt lipas. När provet applicerats på ett analyskort sker en migration över ett membran som resulterar i en komplexbildning mellan cPL i provet och de anti-cPL antikroppar som finns på membranet. Detta resulterar i att ett streck bildas och beroende på koncentrationen av pankreasspecifikt lipas i provet skiljer sig mängden fluorescence i strecket som bildas. Instrumentet läser sedan av strecket och räknar ut cPL-koncentrationen utifrån den kalibreringskurva som lagts in.

Instrumentet kalibreras en gång per månad, och kontroller analyseras två gånger i veckan och ska ligga inom accepterade gränser för att godkännas.

När resultaten från cPL-analysen rapporteras ut från laboratoriet medföljer följande kommentar: ”Referensintervall <200 ug/L. Gråzon 200-400 ug/L. Värden >400 ug/L kan indikera pankreatit. Sannolikheten för akut pankreatit ökar om cPL är kraftigt förhöjt, >1000 ug/L”.

Metoden validerades vid Klinisk kemiska laboratoriet under 2019 (Pineur 2019). I den ursprungliga valideringen observerades en bristande linjäritet, vilket tillverkaren sedan dess korrigerat. Nya linjäritetsstudier visade acceptabel linjäritet i hela mätområdet, där en spädningsserie i 20 %-steg resulterade i uppmätta värden som var 82–103 % av förväntade värden. Mellankörningsvariationen för metoden var 9,7 % baserat på kontrollkörningar.

### 3.2.2. cCRP Abbott Architect c4000

CRP analyserades med en hundspecifik immunoturbidimetrisk metod (Gentian AS, Moss, Norge) på ett automatiserat kemiinstrument (Abbott Architect c4000, Abbott Park, IL, USA). Metoden har tidigare validerats vid Klinisk kemiska laboratoriet (Hillström *et al.* 2014).

## 3.3. Statistik

Data över signalement, anamnes, kliniska fynd, cPL-värde och CRP-värde sammanställdes för de två grupperna (akut pankreatit/ej pankreatit). Median, intervall och procent beräknades i Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) och Minitab (Minitab, LLC., State College, PA, USA). Ett låddiagram över cPL-resultaten skapades i Minitab.

För cPL- och CRP-värden ersattes resultat som låg över/under mätområdet med ett fast värde för statistikberäkningar. För CRP ersattes <7 mg/l med 6 mg/l, och för cPL ersattes <50 µg/L med 49 µg/L och >2000 µg/L med 2001 µg/L.

Chi-square test användes för att jämföra kategoriska variabler mellan grupperna. En visuell inspektion av kvantitativa data visade att dessa ej var normalfördelade.

En icke-parametrisk metod, Mann-Whitney test, användes för att jämföra kvantitativa data. Samtliga analyser gjordes i Minitab, och nivån för statistisk signifikans sattes till  $p < 0,05$ .

I programmet Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK) skapades en receiver-operator-characteristics kurva (ROC-kurva). Arean under kurvan (AUC), vilket är ett mått på testets diagnostiska tillförlitlighet och som beskriver sannolikheten att testet korrekt klassificerar ett givet värde, beräknades inklusive 95 % konfidensintervall.

## 4. Resultat

### 4.1. Hundar

Under datainsamlingen exkluderades totalt 30 hundar där ultraljudsundersökningen antingen visade en kronisk pankreatit (6 hundar) eller där resultatet bedömdes som osäkert (24 hundar). Totalt inkluderades 159 hundar i studien, varav 21 bedömdes ha akut pankreatit medan 138 hundar inte bedömdes ha pankreatit. För parametrar där information saknades eller ansågs osäker för enskilda hundar, exkluderades data från den hunden för den specifika parametern i beräkningarna.

I gruppen utan pankreatit fanns 67 raser representerade, där de vanligaste var blandras (n=18), schäfer (n=7), shetland sheepdog (n=6), chihuahua (n=6) och dvärgschnauzer (n=5). I gruppen med akut pankreatit fanns 15 raser representerade, där de vanligaste var blandras (n=4), cocker spaniel (n=2) och rottweiler (n=2).

I tabell 1 ses fördelningen av kön samt medianvärdet och intervallet för ålder och vikt i de båda grupperna. Utöver detta sågs att för gruppen akut pankreatit var 3 hanhundar (33 %) och 3 tikar (25 %) kastrerade, och för gruppen ej pankreatit var 16 hanhundar (22 %) och 18 tikar (27 %) kastrerade.

*Tabell 1. Beskrivning av signalement hos hundar som inkluderats i studien. Kön beskrivs i formatet antal hanar/antal tikar, medan ålder och vikt beskrivs i formatet median (intervall).*

| <b>Parameter</b>                 | <b>Akut pankreatit<br/>(n = 21)</b> | <b>Ej pankreatit<br/>(n = 138)</b> | <b>P-värde</b> |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Antal hanar/antal tikar          | 9/12                                | 72/66                              | 0,43           |
| Ålder (år)<br>Median (intervall) | 7,6 (0,5-14,9)                      | 5,0 (0,3-14,2)                     | 0,10           |
| Vikt (kg)<br>Median (intervall)  | 10,3 (3,8-32,0)                     | 11,4 (2,1-52,4)                    | 0,78           |

Av hundarna med akut pankreatit och hundarna utan pankreatit hade 12 (57 %) respektive 46 (33 %) hundar andra samtidiga sjukdomar. För gruppen utan pankrea-

tit var det vanligast förekommande med tarmsjukdom (n=16) och efter det sjukdom i lever/gallblåsa (n=12). För gruppen med akut pankreatit var den vanligaste samtidiga sjukdomen kopplad till lever/gallblåsa (n=4) följt av sjukdom kopplad till njurarna (n=2).

## 4.2. cPL

För hundar med akut pankreatit (n=21) var medianvärdet för cPL 679 µg/L (intervall <50 - >2000 µg/L) och för hundar utan pankreatit (n=138) var medianvärdet för cPL 96 µg/L (intervall <50 - 1581 µg/L) (p <0,001).

I tabell 2 ses hur hundarna fördelades baserat på de cut-off värden som angavs av tillverkaren.

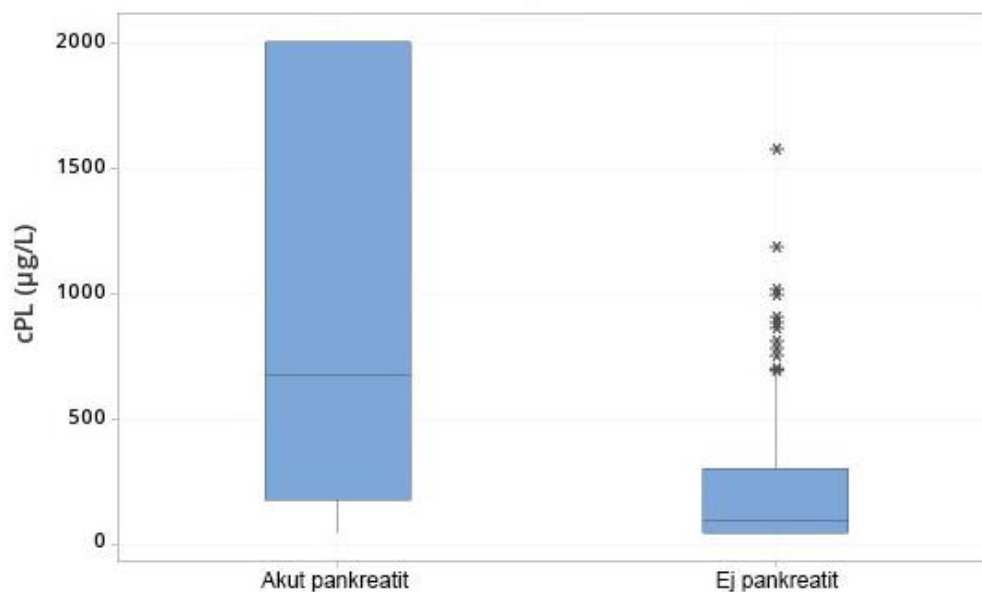
*Tabell 2. Antal hundar (%) för varje cut-off värde för cPL i grupperna akut pankreatit och ej pankreatit.*

| <b>cPL-värde (µg/L)</b> | <b>Akut pankreatit (n=21)</b> | <b>Ej pankreatit (n=138)</b> |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <200                    | 5 (24 %)                      | 90 (65 %)                    |
| 200-400                 | 4 (19 %)                      | 21 (15 %)                    |
| >400                    | 12 (57 %)                     | 27 (20 %)                    |

Sensitiviteten för cPL-testet vid cut-off värde 400 µg/L beräknades till 57 % och specificiteten beräknades till 80 %. I jämförelse beräknades sensitiviteten och specificiteten till 43 % respektive 98 % för cut-off värde >1000 µg/L.

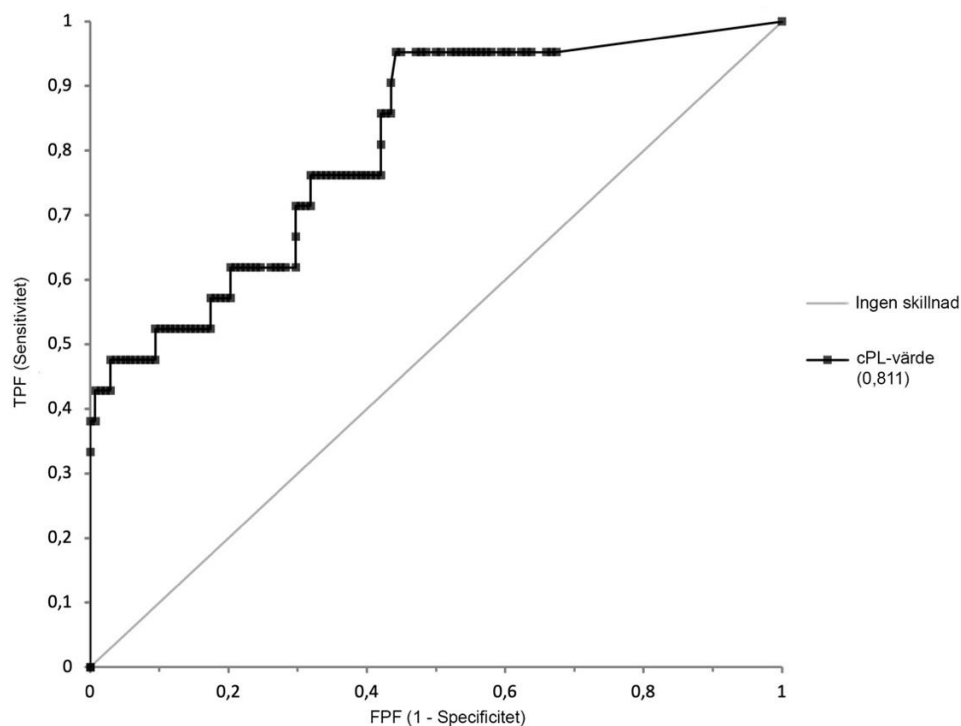
I figur 1 ses ett låddiagram som visar cPL-värde för de två grupperna (akut pankreatit/ej pankreatit).





Figur 1. Låddiagram som visar cPL-värde hos hundar med akut pankreatit (n=21) och hundar utan pankreatit (n=138). Värden <50 µg/L anges i diagrammet som 49 µg/L, och värden >2000 µg/L anges som 2001 µg/L. Lådan anger kvartilavståndet och vågrät linje i lådan anger medianvärdet. Lodrät linje som sträcker sig ut från sidan av lådan anger högsta och lägsta 25 % av värden, exklusive outliers. Outliers är observationer som är 1,5xIQR (interkvartilintervallet, Q3-Q1) från lådans kant och anges med asterisk (\*).

I figur 2 ses en ROC-kurva baserad på cPL-värden för grupperna akut pankreatit och ej pankreatit. Arean under kurvan var 0,811 (95 % konfidensintervall 0,71–0,91).



Figur 2. ROC-kurva baserad på cPL-värden för grupperna akut pankreatit (n=21) och ej pankreatit (n=138). Arean under kurvan var 0,811 (95 % konfidensintervall 0,71–0,91).

### 4.3. Anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och CRP-resultat

I tabell 3 listas olika anamnestiska uppgifter och kliniska fynd samt antalet hundar som uppvisade dessa utav totalantalet hundar där information fanns angivet i journalen och där uppgiften ej bedömdes som osäker. Andelen hundar anges även i procent. En statistisk signifikant skillnad mellan de båda grupperna förelåg endast för parametern ”buksmärta enligt veterinär”, vilket var mer vanligt förekommande hos hundar med akut pankreatit ( $p=0,04$ ).

Tabell 3. Anamnestiska uppgifter och kliniska fynd hos hundar med akut pankreatit och hundar utan pankreatit. Antalet hundar (procent) som uppvisade dessa fynd anges utav totalantalet hundar där information fanns beskrivet i journalen och ej bedömdes som osäker.

| Anamnestisk uppgift/<br>Kliniskt fynd    | Akut pankreatit | Ej pankreatit  | P-värde |
|------------------------------------------|-----------------|----------------|---------|
| Nedsatt allmäntillstånd enligt djurägare | 15/15 (100 %)   | 92/108 (85 %)  | 0,11    |
| Nedsatt allmäntillstånd enligt veterinär | 17/21 (81 %)    | 81/120 (67 %)  | 0,22    |
| Diarré                                   | 11/18 (61 %)    | 76/127 (60 %)  | 0,92    |
| Kräkning                                 | 18/20 (90 %)    | 100/126 (79 %) | 0,26    |
| Aptitlöshet                              | 18/19 (95 %)    | 95/122 (78 %)  | 0,09    |
| Buksmärta enligt veterinär               | 11/16 (69 %)    | 41/101(41 %)   | 0,04    |

Medianvärdet för antal dagar med kliniska tecken på sjukdom innan veterinärbesök var 2 dagar (intervall 1-150 dagar) för gruppen akut pankreatit ( $n=21$ ) och för gruppen utan pankreatit ( $n=136$ ) var medianantalet 4 dagar (intervall 1-2800 dagar), vilket innebär en statistisk signifikant skillnad för antalet dagar ( $p$ -värde=0,01). För gruppen med akut pankreatit hade alla utom en hund en sjukdomstid under 14 dagar. För gruppen utan pankreatit saknades information för 2 hundar, medan det för gruppen med akut pankreatit fanns information tillgänglig för alla hundar.

När det gäller kroppstemperatur var medianvärdet 38,4° C för båda grupperna och intervallet för gruppen akut pankreatit ( $n=20$ ) var 36,9-39,9 °C och för gruppen utan pankreatit ( $n=101$ ) var intervallet 37,2-40,0 °C, vilket innebär att det inte sågs en statistisk signifikant skillnad för kroppstemperatur ( $p$ -värde=0,32). För gruppen utan pankreatit saknades information om kroppstemperatur för 37 hundar, medan det för gruppen med akut pankreatit saknades för 1 hund.

För CRP-värde noterades 126 mg/l (intervall <7-340 mg/l) respektive 18,3 mg/l (intervall <7-395 mg/l) som medianvärde för grupperna akut pankreatit ( $n=20$ ) respektive ej pankreatit ( $n=120$ ), vilket innebär att det sågs en statistisk signifikant skillnad för CRP-värde ( $p<0,001$ ). CRP-värde saknades från 18 hundar i gruppen utan pankreatit, och från 1 hund i gruppen med akut pankreatit.

## 5. Diskussion

I denna studie hade hundar med akut pankreatit signifikant högre cPL-resultat jämfört med hundar utan pankreatit. Medianvärdet för hundar med akut pankreatit var 679 µg/L och medianvärdet för hundar utan pankreatit var 96 µg/L, med en stor spridning av cPL-resultaten i båda grupperna. ROC-analys visade att AUC-värdet var 0,811, vilket innebär att Vcheck cPL anses ha en måttlig diagnostisk tillförlitlighet enligt SBU:s riktvärden för tolkning av AUC-värden (SBU 2020). Vcheck cPL kan därför anses vara ett användbart test att utföra som en del av diagnostiken av pankreatit, men kan inte ensamt användas för att ställa en säker diagnos.

En stor spridning sågs för cPL-resultaten i båda grupperna. Det fanns 5 hundar (24 %) med akut pankreatit som uppvisade cPL-värden <200 µg/L, och det fanns 27 hundar (20 %) utan pankreatit vars cPL-värde var >400 µg/L.

Det är förväntat att det förekommer ett antal falskt positiva och falskt negativa resultat baserat på vilka cut-off värden som används och det är viktigt att vara medveten om dessa i diagnostiken. Kliniskt hade det annars funnits en risk att vissa hundar felaktigt hade diagnostiserats med akut pankreatit/utan pankreatit om man enbart hade baserat bedömningen på cPL-värdet och inte tagit hänsyn till exempelvis ultraljudsresultat eller kliniska fynd. Detta är i enighet med tidigare studier som visar att anamnes, kliniska fynd, ultraljudsresultat och resultat från eventuell histologi bör vägas in utöver cPL-resultat för att göra en bedömning om det kan föreligga en pankreatit (Xenoulis 2015).

Vid användning av cPL-resultat i diagnostiken för pankreatit bör hänsyn tas till den faktiskt uppmätta koncentrationen och inte enbart om värdet överstiger cut-off gränsen. Med andra ord bör en högre cPL-koncentration ge en ökad misstanke om pankreatit jämfört med en lägre cPL-koncentration. Specificiteten ökar när högre cut-off gränser används, och då bör man vid högre värden ha en starkare misstanke om sjukdom. Sensitiviteten och specificiteten för Vcheck cPL vid cut-off värde 400 µg/L beräknades till 57 % respektive 80 %, medan sensitiviteten och specificiteten var 43 % respektive 98 % om cut-off värdet istället varit 1000 µg/L.

Både sensitiviteten och specificiteten vid cut-off 400 µg/L i denna studie var betydligt lägre än den noterade sensitiviteten (94,1 %) och specificiteten (100 %) som rapporterades i den kliniska studien som efterfrågats av företaget bakom testet (Sun-Young 2018). Det bör noteras att den studien inte publicerats i en oberoende vetenskaplig tidskrift, och att det fanns oklarheter gällande hur den genomfördes.

I jämförelse har sensitiviteten för Spec cPL vid cut-off värde 400 µg/L tidigare rapporterats vara 72-78 % i en studie, och 81-91 % i en annan (McCord *et al.* 2012; Cridge *et al.* 2018). Samma studier rapporterade att specificiteten för Spec cPL var 81-88 % respektive 74-81 %. Baserat på beräkningar av sensitivitet och specificitet i denna studie har Vcheck cPL relativt liknande specificitet som tidigare rapporterats för Spec cPL, men betydligt lägre sensitivitet.

I denna studie samlades även data in gällande signalement, anamnes, kliniska fynd och CRP-värde, för att få en överblick kring eventuella skillnader mellan de två grupperna. Hundarna i de två grupperna akut pankreatit och ej pankreatit skiljde sig inte signifikant åt gällande parametrarna kön, kastrationsstatus, ålder och vikt. Bland de anamnestiska uppgifter och kliniska fynd som samlades in i studien sågs endast en signifikant skillnad för buksmärtor och sjukdomstid innan undersökning. En signifikant skillnad sågs också för CRP-värde.

Skillnaden som observerades för buksmärtor, där hundar med akut pankreatit visade högre förekomst av buksmärtor, stämmer överens med att buksmärtor i en tidigare studie har noterats vara ett vanligt förekommande sjukdomstecken vid pankreatit (Pápa *et al.* 2011). Däremot sågs ingen statistisk signifikant skillnad för kräkningar och aptitlöshet i detta arbete, trots att det tidigare rapporterats vara vanliga sjukdomstecken vid pankreatit.

Gällande sjukdomstid innan undersökning kan skillnaden mellan grupperna, där hundar med akut pankreatit visade en kortare sjukdomstid, bero på att det i gruppen utan pankreatit fanns många hundar med kroniska tillstånd och sjukdomar med ett längre sjukdomsförlopp. Det kan också bero på att akut pankreatit kan ge allvarliga sjukdomstecken, vilket kan resultera i att djurägare snabbt söker vård.

Gruppen med akut pankreatit hade högre CRP-värden jämfört med gruppen utan pankreatit, förenligt med resultaten från en tidigare studie där det observerades att CRP-värdet var ökat hos hundar med akut pankreatit (Tvarijonaviciute *et al.* 2015).

För övriga parametrar gällande anamnestiska uppgifter och kliniska fynd (nedsatt allmäntillstånd enligt djurägare/veterinär, diarré, kräkning, aptitlöshet och kroppstemperatur) påvisades inga skillnader mellan gruppen med akut pankreatit och gruppen utan pankreatit.

Det kan finnas olika möjliga skäl till den överlappning av cPL-värden som sågs mellan grupperna i den här studien, där vissa kan relateras till studiens svagheter. Detta inkluderar användandet av ultraljudsundersökning som metod för att fastställa om hundarna hade pankreatit eller inte. Ultraljuden var i detta arbete rutinundersökningar som inte var standardiserade för studiens syfte och flera olika bilddiagnostiker utförde ultraljuden. Det är möjligt att en felaktig diagnos ställts vid ultraljudsundersökningen, då ultraljud kan anses vara en något osäker diagnostisk metod vid pankreatit. Exempelvis har det i en studie setts bristande överensstämmelse när ultraljudsresultat jämförts med histologiresultat från en biopsi (Webb & Trott 2008). Den bristande överensstämmelsen kan antingen misstänkas bero på att

ultraljud inte en helt tillförlitlig metod, eller att biopsier inte alltid är representativa för hela pankreas (Xenoulis 2015). En annan studie visade att pankreatit inte bör uteslutas som differentialdiagnos även om det vid ultraljud ses en normal pankreas (Xenoulis 2015). Ultraljudsbedömningen kan även påverkas i de fall då djuret rör på sig och därmed försvårar undersökningen, vilket i denna studie sågs för enstaka djur.

I detta arbete användes ultraljudsresultat ändå som gold standard då det var praktiskt genomförbart. I tidigare studier har andra gold standard använts, och då detta avgör hur hundarna klassificeras så påverkar det resultatet som fås. I två tidigare studier användes en expertpanels helhetsbedömning av patienten, baserat på kliniska fynd, ultraljudsfynd och provresultat, som gold standard (McCord *et al.* 2012; Cridge *et al.* 2018). Detta bedöms vara en säkrare metod jämfört med att endast använda ultraljudsbedömningen.

Ett problem är att det för pankreatit inte finns någon metod som är en perfekt gold standard. Vid många andra sjukdomar används histologiresultat som gold standard för att bekräfta eller utesluta förekomst av sjukdom, men detta fungerar inte alltid vid pankreatit eftersom det finns risk för att en biopsi inte är representativ för andra områden i pankreas (Newman *et al.* 2004; Watson 2015). Ytterligare ett problem med histologisk undersökning vid pankreatit är att det förekommer risker kopplade till den invasiva provtagningen (Watson 2015).

Ett annat möjligt skäl till överlappning av värden mellan de två grupperna kan vara brister med själva cPL-testet, vilket skulle kunna resultera i felaktiga mätningar. I en tidigare studie rapporterades en hög inomkörningsvariation, 23,7 %, för Vcheck cPL (Cridge *et al.* 2020). Däremot sågs en mellankörningsvariation på 9,7 % baserat på kontrollkörningar för Vcheck cPL hos Klinisk kemiska laboratoriet vid UDS, vilket gör att det anses mindre sannolikt att metodens imprecision förklarar överlappningen av resultaten. Skillnaden i precision kan bero på faktorer runt omkring körningen av proverna, så som hur många olika individer som analyserar prover, deras utbildning och instruktioner som finns tillgängliga, hur pass standardiserad provhanteringen är och andra yttre faktorer.

Ytterligare begränsningar med studien inkluderar att det var en retrospektiv journalstudie utan standardiserat protokoll för anamnestagning eller undersökningsgång, vilket innebar att data samlades in i den mån som den fanns tillgänglig och att vissa uppgifter inte kunde samlas in för alla hundar. Det innebar även att klinisk undersökning genomfördes av flera olika veterinärer utan ett standardiserat upplägg.

Relativt få hundar med akut pankreatit inkluderades i studien. En möjlig förklaring till detta kan vara att akut pankreatit är en ovanlig diagnos hos hundar som får vård vid UDS smådjursklinik, men det är också sannolikt att hundar som faktiskt hade akut pankreatit inte inkluderades till exempel på grund av att ultraljudssvaret ansågs vara osäkert.

Sammanfattningsvis visade resultatet från denna studie att hundar med akut pankreatit som grupp hade signifikant högre cPL-värden jämfört med hundar utan pankreatit. Analys av cPL med Vcheck cPL kan därför ses som ett bra stöd i utredningsgången av misstänkt pankreatit, men då en överlappning av värden sågs bör även hänsyn tas till övrig information för att göra en helhetsbedömning eftersom testet inte ensamt kan användas för att diagnostisera eller utesluta akut pankreatit.

## Referenser

- Bostrom, B.M., Xenoulis, P.G., Newman, S.J., Pool, R.R., Fosgate, G.T. & Steiner, J.M. (2013). Chronic pancreatitis in dogs: A retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *The Veterinary Journal*, 195 (1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.06.034>
- Cowell, R.L. (red.) (2004). 36 - Pancreas. *Veterinary Clinical Pathology Secrets*. Saint Louis: Mosby, 215–219. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-633-8.50038-3>
- Cridge, H., Mackin, A.J., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2020). Comparative repeatability of pancreatic lipase assays in the commercial and in-house laboratory environments. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (3), 1150–1156. <https://doi.org/10.1111/jvim.15763>
- Cridge, H., MacLeod, A.G., Pachtinger, G.E., Mackin, A.J., Sullivant, A.M., Thomason, J.M., Archer, T.M., Lunsford, K.V., Rosenthal, K. & Wills, R.W. (2018). Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL Rapid Test, and Precision PSL assays for the diagnosis of clinical pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (2), 658–664. <https://doi.org/10.1111/jvim.15039>
- Gao, H., Song, Q., Lv, F., Shi, B., Wang, P., Wang, Y., Zhang, Y., Yang, L., Luo, Y., Mei, X. & Tang, J. (2018). Establishment and evaluation of a Beagle model of grade III pancreatic trauma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16 (4), 3452–3458. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6656>
- Hecht, S. & Henry, G. (2007). Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22 (3), 115–121. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.05.005>
- Hess, R., Kass, P., Shofer, F., Winkle, T. & Washabau, R. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 46–51
- Hillström, A., Hagman, R., Tvedten, H. & Kjølgaard-Hansen, M. (2014). Validation of a commercially available automated canine-specific immunoturbidimetric method for measuring canine C-reactive protein. *Veterinary Clinical Pathology*, 43 (2), 235–243. <https://doi.org/10.1111/vcp.12150>
- Huth, S.P., Relford, R., Steiner, J.M., Strong-Townsend, M.I. & Williams, D.A. (2010). Analytical validation of an ELISA for measurement of canine pancreas-specific lipase. *Veterinary Clinical Pathology*, 39 (3), 346–353. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2010.00245.x>
- Lem, K.Y., Fosgate, G.T., Norby, B. & Steiner, J.M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233 (9), 1425–1431. <https://doi.org/10.2460/javma.233.9.1425>
- Mansfield, C. (2012). Pathophysiology of acute pancreatitis: potential application from experimental models and human medicine to dogs. *Journal of Veterinary Internal*

- Medicine*, 26 (4), 875–887. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00949.x>
- Mansfield, C. & Jones, B. (2000). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Australian Veterinary Journal*, 78 (6), 416–422. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2000.tb11833.x>
- McCord, K., Morley, P.S., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M.A., Biller, D., Parnell, N., Arnell, K., Hill, S., Avgeris, S., Gittelman, H., Moore, M., Hitt, M., Oswald, G., Marks, S., Burney, D. & Twedt, D. (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the Spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26 (4), 888–896. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00951.x>
- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C. & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18 (4), 488–493. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02572.x>
- Paniccia, A. & Schulick, R.D. (2017). Chapter 4 - Pancreatic physiology and functional assessment. In: Jarnagin, W.R. (eds.) *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2-Volume Set, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 66-76.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-34062-5.00004-2>
- Pápa, K., Máthé, A., Abonyi-Tóth, Z., Sterczer, A., Dvm, R., Hetyey, C., Vajdovich, P. & Vörös, K. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*, (59), 37–52
- Pineur, L. (2019). *Metodvalidering av Vcheecks mätning av canine pancreas-specific lipase*. Uppsala Universitet.
- SBU (2020). *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU. <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/> [2021-11-24]
- Shukla, A. (2010). Acute pancreatitis attributed to dietary indiscretion in a female mixed breed canine. *The Canadian Veterinary Journal*, 51 (2), 201–203
- Simpson, K.W. (2017). Canine pancreatitis: diagnosis & management. *Proceedings of Pacific Veterinary Conference 2017*, Ithaca, 2017. Ithaca: Veterinary Information Network. <https://www.vin.com/doc/?id=8026156>
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3<sup>rd</sup> ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Steer, M.L. & Meldolesi, J. (1988). Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annual Review of Medicine*, 39 (1), 95–105. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.000523>
- Steiner, J. (2014). Redefining chronic pancreatitis. *Proceedings of World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, Texas, 2014. Texas: Veterinary Information Network. <https://www.vin.com/doc/?id=7055091>
- Steiner, J.M., Newman, S., Xenoulis, P., Woosley, K., Suchodolski, J., Williams, D. & Barton, L. (2008). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 9 (4), 263–273
- Steiner, J.M., Rutz, G.M. & Williams, D.A. (2006). Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 67 (1), 84–87.



<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.1.84>

- Strombeck, D.R., Farver, T. & Kaneko, J.J. (1981). Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 42 (11), 1966–1970
- Sun-Young, H. (2018). *Clinical efficacy assessment of Vcheck cPL and fPL*. Seongnam: Haemaru Referral Animal Hospital Small Animal Clinical Research Institute.
- Tvarijonaviciute, A., García-Martínez, J.D., Caldin, M., Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Pastor, J. & Ceron, J.J. (2015). Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 56 (1), 67–71. <https://doi.org/10.1111/jsap.12297>
- Ueda, Y., Hopper, K. & Epstein, S.E. (2015). Incidence, severity and prognosis associated with hyponatremia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (3), 801–807. <https://doi.org/10.1111/jvim.12581>
- Van den Bossche, I., Paepe, D. & Daminet, S. (2010). Acute pancreatitis in dogs and cats: pathogenesis, clinical signs and clinicopathologic findings. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79 (1), 13–22.
- Wang, G.-J., Gao, C.-F., Wei, D., Wang, C. & Ding, S.-Q. (2009). Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 15 (12), 1427–1430. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1427>
- Washabau, R. (2013). Pancreas. *Canine and Feline Gastroenterology*. St Louis: Elsevier Saunders, 799–848.
- Watson, P. (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27 (3), 133–139. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.006>
- Watson, P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56 (1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/jsap.12293>
- Watson, P.J. (2008). Pancreatitis: What a pain! *Proceedings of British Small Animal Veterinary Congress*, Cambridge, 2008. Cambridge: Veterinary Information Network. <https://www.vin.com/doc/?id=6696158>
- Watson, P.J., Roulois, A.J.A., Scase, T., Johnston, P.E.J., Thompson, H. & Herrtage, M.E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48 (11), 609–618. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00448.x>
- Webb, C.B. & Trott, C. (2008). Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (6), 1263–1266. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0176.x>
- Xenoulis, P.G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 56 (1), 13–26. <https://doi.org/10.1111/jsap.12274>
- Xenoulis, P.G. & Steiner, J.M. (2015). Canine hyperlipidaemia. *Journal of Small Animal Practice*, 56 (10), 595–605. <https://doi.org/10.1111/jsap.12396>
- Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G. & Steiner, J.M. (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46 (4), 229–234. <https://doi.org/10.5326/0460229>

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Pankreatit är en sjukdom som kan drabba hundar och som innebär en inflammation av bukspottskörteln. Drabbade hundar kan uppvisa sjukdomstecken som minskad aptit, kräkningar och buksmärta.

Pankreatit kan vara en svår diagnos att ställa hos hund. Detta beror på att sjukdomen kan uttrycka sig på olika sätt hos olika individer och kan variera i allvarlighetsgrad, samt att pankreatit kan vara svår att skilja från andra sjukdomstillstånd med liknande sjukdomstecken. Det beror även på att det i dagsläget inte anses finnas något enskilt test som kan användas för att helt säkert ställa diagnosen. Därför behöver en helhetsbedömning göras som tar hänsyn till hundens sjukdomshistorik, sjukdomstecken och resultatet från både blodprover och ultraljudsundersökning av bukspottskörteln för att avgöra om det kan vara pankreatit som hunden har drabbats av. Detta innebär att veterinären väger in djurägarens berättelse av sjukdomsförloppet, tecken som ses vid undersökning av hunden, blodprovresultat och resultat från ultraljudsundersökning för att kunna ställa diagnosen pankreatit.

Ett test som kan användas i diagnostiken av pankreatit är analys av pankreas-specifikt lipas (cPL). Pankreasspecifikt lipas finns i bukspottskörteln och ses normalt i små mängder i blodet, men ökade nivåer kan ses i blodet i samband med sjukdom i bukspottskörteln. Nivåerna av pankreasspecifikt lipas i blodet kan mätas med ett blodprov och används som en del i diagnostiken av pankreatit.

Detta arbete hade som syfte att undersöka cPL-värden hos hundar med akut pankreatit (akut inflammation av bukspottskörteln) och hos hundar utan pankreatit. Information samlades in från journaler där ett cPL-test gjorts och där hunden även genomgått en ultraljudsundersökning av bukspottskörteln. Ultraljudsresultatet användes för att dela in hundarna i studien i grupperna akut pankreatit och ej pankreatit.

Journalstudien som gjordes i detta arbete visade att cPL-värdet skiljer sig åt mellan hundar med akut pankreatit och hundar utan pankreatit. Det observerades att cPL-värdet var högre hos gruppen av hundar med akut pankreatit jämfört med gruppen av hundar utan pankreatit. Det sågs även utifrån beräkningar som gjordes att testmetoden som mäter cPL kan anses användbar som en del av diagnostiken som görs för att ställa diagnosen pankreatit, men då överlappning av värden sågs bör även hänsyn tas till övrig information för att göra en helhetsbedömning eftersom testet inte ensamt kan användas för att diagnostisera eller utesluta akut pankreatit.<sup>4</sup>