

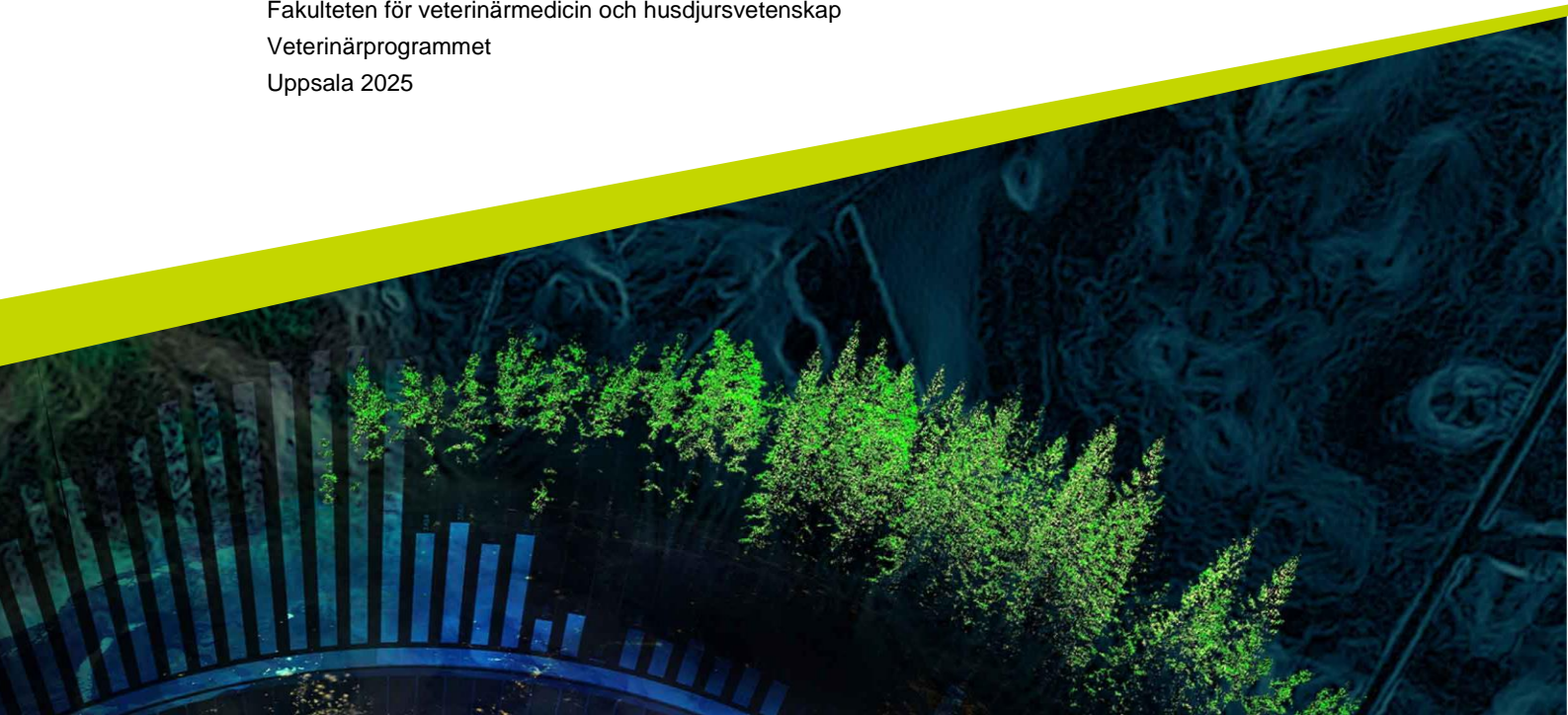


Immunmedierad hemolytisk anemi hos hund

En retrospektiv journalstudie av fall vid
Universitetsdjursjukhuset under åren 2018–2024

Anna Tholfsson

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2025



Immunmedierad hemolytisk anemi hos hund - En retrospektiv journalstudie av fall vid Universitetsdjursjukhuset under åren 2018–2024

Immune-mediated hemolytic anemia in dogs - A retrospective medical record study of cases at the University Animal Hospital during the years 2018-2024

Anna Tholfsson

Handledare:	Helene Hamlin, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare:	Malin Nilsson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator:	Lena Pelander, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX1003
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2025
Upphovsrätt:	Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.
Nyckelord:	immunmedierad hemolytisk anemi, IMHA, hund, predisponerande faktorer, kliniska parametrar, diagnostik, behandling, överlevnad

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är en immunrelaterad sjukdom, där antikroppar binder till individens erythrocyter och inducerar hemolys. IMHA är en relativt vanlig orsak till anemi hos hund men också en allvarlig sådan då sjukdomen är associerad med en hög dödlighet. Komplexiteten kring sjukdomen är stor. Till följd av att det finns olika kategorier av IMHA, ingen specifik golden standardmetod för diagnostik och brist på standardiserade behandlingsprotokoll blir hanteringen av sjukdomen en utmaning.

Syftet med studien var att få en överblick av IMHA på Universitetsdjursjukhuset (UDS) mellan år 2018–2024. Det innebar att undersöka om och i så fall vilka grupper av hundar som insjuknade mer frekvent i IMHA, vilka kliniska parametrar de presenterade vid ankomst, vilka diagnostiska metoder och behandlingsstrategier som användes samt hur överlevnadsstatistiken såg ut. För att uppnå detta utfördes en retrospektiv journalstudie där information som anamnestiska uppgifter, kliniska tecken, hematologiska värden, diagnostik, behandling och överlevnad/dödlighet samlades in från totalt 36 hundar diagnostiserade med IMHA, som någon gång besökt UDS under åren 2018–2024.

I studien påvisades sjukdom hos hundar av olika raser, ålder och kön. I detta arbete var det fler tikar än hanar som diagnostiserades med IMHA, och 74 % av tikarna var intakta. Påverkat allmäntillstånd, anorexi och bleka slemhinnor var de tre vanligaste kliniska tecknen och medianhematokriten vid ankomst var 19 %. För att diagnostisera IMHA användes i första hand spontanagglutinationstest och blodutstryk för identifiering av sfärocytos, medan Coombs test användes i mindre utsträckning. Det fanns även en stor individvariation kring val, dos och nedtrappning av behandling. Antalet hundar som avlivades av IMHA-relaterade anledningar var hög, framför allt i det initiala sjukdomsstadiet.

De resultat som presenteras ligger i många fall i linje med befintlig forskning och tecknar en mångfacetterad sjukdom där vi fortfarande har mycket kvar att lära.

Nyckelord: immunmedierad hemolytisk anemi, IMHA, hund, predisponerande faktorer, kliniska parametrar, diagnostik, behandling, överlevnad

Abstract

Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is an immune-related disease in which antibodies bind to an individual's red blood cells and induce hemolysis. IMHA is a relatively common cause of anemia in dogs and a serious one as it is associated with a high mortality rate. The complexity of the disease is significant. Due to the existence of different categories of IMHA, no specific gold standard method of diagnosis and lack of standardized treatment protocols, the management of the disease becomes a challenge.

The aim of this study was to obtain an overview of IMHA at the University Animal Hospital (UDS) between the year 2018-2024. The study aimed to investigate if and, in that case, which groups of dogs were more frequently affected by IMHA, what clinical parameters they presented at arrival, what diagnostic methods and treatment strategies were used, and what the survival statistics were. To achieve this, a retrospective study of medical records was performed where information such as medical history, clinical signs, hematologic values, diagnostics, treatment and survival/mortality were collected from 36 dogs diagnosed with IMHA, that at some point visited UDS during the years 2018-2024.

The results showed that IMHA can affect different breeds, ages and sexes. In this study, there were more females than males affected by IMHA and 74% of the females were intact. Lethargy, anorexia and pale mucous membranes were the three most common clinical signs and the median hematocrit at arrival was 19%. To diagnose IMHA, saline agglutination test and blood smears to identify spherocytosis were the most used diagnostic methods, while Coombs test was used to a lesser extent. The choice, dose and tapering of treatment also varied considerably between individuals. The number of dogs euthanized for IMHA-related reasons was high, especially in the initial stage of the disease.

The results presented are in many cases in line with existing research and paint a picture of a multifaceted disease where we still have much to learn.

Keywords: immune-mediated hemolytic anemia, IMHA, dog, predisposing factors, clinical parameters, diagnostics, treatment, survival

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	9
Figurförteckning.....	10
Förkortningar.....	11
1. Inledning	13
2. Litteraturöversikt.....	14
2.1 Anemi	14
2.1.1 Hemolys	14
2.2 Autoimmun sjukdom	15
2.3 Sjukdomsbeskrivning av immunmedierad hemolytisk anemi hos hund	15
2.3.1 Indelning av IMHA efter etiologi.....	15
2.3.2 Patogenes.....	16
2.3.3 Dödlighet.....	17
2.3.4 Predisponerande faktorer	18
2.4 Diagnostik av IMHA	18
2.4.1 Kliniska tecken.....	18
2.4.2 Hematologiska och biokemiska tester	19
2.4.3 Sfärocyter.....	19
2.4.4 Spontanagglutination	20
2.4.5 Coombs test.....	20
2.4.6 Övriga kompletterande diagnostiska test	20
2.5 Behandling	21
2.5.1 Glukokortikoider.....	21
2.5.2 Azatioprin	21
2.5.3 Ciklosporin	22
2.5.4 Mykofenolatmofetil.....	22
2.5.5 Antitrombotiska läkemedel.....	23
2.5.6 Övrig behandling.....	23
3. Material och metoder	24
3.1 Litteratursökning.....	24
3.2 Datainsamling	24
3.2.1 Inklusionskriterier	24
3.2.2 Insamling av data.....	25
4. Resultat	27
4.1 Rasfördelning	27
4.2 Könsfördelning	27
4.3 Åldersfördelning	28

4.4	Kliniska tecken	28
4.4.1	Duration av kliniska tecken	28
4.4.2	Kliniska tecken	29
4.5	Diagnostik	30
4.5.1	Hematologiska analyser	30
4.5.2	Övriga diagnostiska metoder	30
4.6	Behandling	30
4.6.1	Startdos och val av glukokortikoid	30
4.6.2	Tilläggsbehandling vid första diagnostillfälle	31
4.6.3	Uppföljning av behandling	32
4.7	Överlevnad.....	33
5.	Diskussion	35
5.1	Predisponerande faktorer	35
5.2	Kliniska parametrar vid ankomst.....	36
5.3	Diagnostiska metoder	36
5.4	Behandlingsstrategi	38
5.5	Överlevnad.....	39
5.6	Urval och felkällor.....	39
5.7	Konklusion.....	40
	Referenser.....	42
	Populärvetenskaplig sammanfattning	46
	Tack.....	48

Tabellförteckning

- Tabell 1. Rasfördelning av IMHA-diagnostiserade hundar som besökt UDS under åren 2018–2024 och som var två eller fler individer. 27
- Tabell 2. Kliniska tecken som antalet/andelen hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024 uppvisade vid ankomst till veterinär. 29
- Tabell 3. Presentation av IMHA-specifik och kompletterande diagnostik som användes under åren 2018–2024 hos hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS. Vidare presenteras hur många individer som visade positivt, negativt eller osäkert resultat för den IMHA-specifika diagnostiken. 30
- Tabell 4. Sammanställning kring utvalda parametrar som skiljer sig mellan hundar som avlivades på grund av IMHA-relaterade orsaker inom ett år efter diagnos och hundar som överlevde ett år efter diagnos eller lever idag. 34

Figurförteckning

Figur 1. Könsfördelning samt fördelningen mellan intakta / kastrerade IMHA-diagnostiserade tik och hanhundar som besökt UDS under åren 2018–2024.	28
Figur 2. Åldersfördelning av IMHA-diagnostiserade hundar som besökt UDS under åren 2018–2024.	28
Figur 3. Duration, i antal dagar, av kliniska tecken innan ankomst till veterinärklinik hos antalet hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024.	29
Figur 4. Redovisning av vilka tilläggsbehandlingar som använts vid första diagnostillfälle hos hundar med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024.	31
Figur 5. Redovisning av dödsorsak och vid vilken tidpunkt hundar, som besökt UDS under åren 2018 och 2024, avlidit/avlivats efter sin IMHA-diagnos.	33

Förkortningar

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
APTT	Aktiverad partiell tromboplastintid
DAT	Direkt antiglobulintest
DIC	Disseminerad intravasal koagulation
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IMHA	Immunmedierad hemolytisk anemi
PIMA	Precursor-targeted immune-mediated anemia
pRBC	Packed red blood cells
PT	Protrombintid
TEG	Tromboelastografi
UDS	Universitetsdjursjukhuset

1. Inledning

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är en immunrelaterad sjukdom som karakteriseras av att immunoglobuliner binder till kroppsegna antigen på erythrocyternas yta, vilket leder till att de röda blodkropparna destrueras (Zachary 2017). Sjukdomen upptäcktes år 1957 (Swann et al. 2019) och är en förhållandevis vanlig orsak till anemi hos hund men kan även drabba katter, om än inte lika ofta (Brunori & Romero-Fernandez 2021). För vissa hundraser har incidensen att insjukna i IMHA beskrivits vara större än 1 per 10 000 hundar/år (Borchert et al. 2020) och dödligheten redovisas vara fortsatt hög trots förbättrad vårdstandard (Duclos et al. 2024). Dålig prognos i kombination med en ofta hög kostnad för djurägaren gör sjukdomen till ett utmanande kliniskt problem.

Det finns ingen specifik metod som anses vara golden standard för att diagnostisera IMHA (Garden et al. 2019). Diagnosen baseras i stället på att detektera hemolys och agglutination av antikroppar och erythrocyter (Piek et al. 2008). Ofta görs detta med hjälp av ett flertal olika diagnostiska tester som sätts i relation till varandra (Garden et al. 2019). På grund av avsaknaden av golden standardmetod finns det heller inga specifika kriterier för vad som ska ingå för att ställa diagnosen IMHA.

Att välja behandling kan också vara problematiskt eftersom det finns olika behandlingsmetoder med olika evidensstyrkor. Avsaknaden av prospektiva studier inom ämnet och bristen på standardiserade behandlingsprotokoll gör det inte enklare (Weinkle et al. 2005; Swann et al. 2019). Glukokortikoider anses vara förstahandsvalet för behandling av IMHA (Nelson & Couto 2019) men det råder fortfarande tvetydigheter kring huruvida man ska använda sig av ytterligare immunosuppressiv behandling eller inte. Det är svårt att dra några slutsatser kring detta område då många retrospektiva studier innehåller bias i form av att de patienter som får ytterligare immunosuppressiv behandling oftast är de som är mer allvarligt sjuka (Swann et al. 2019).

Syftet med studien är att få en överblick av IMHA hos hundar som besökt UDS under åren 2018–2024. Det innebär att undersöka om och i så fall vilka grupper av hundar som insjuknar mer frekvent i IMHA, vilka kliniska parametrar de presenterar vid ankomst, vilka diagnostiska metoder och behandlingsstrategier som används samt hur överlevnadsstatistiken ser ut. Målsättningen är även att bidra med nya data samt undersöka hur resultaten i detta examensarbete förhåller sig till den redan befintliga forskningen.

2. Litteraturöversikt

2.1 Anemi

Anemi är den medicinska termen för en reducerad mängd röda blodkroppar i blodbanan (Zachary 2017; Nelson & Couto 2019) och den vanligaste hematologiska abnormaliteten inom veterinärmedicin (Ettinger et al. 2017). Det är dock ovanligt att anemi är primär utan oftast finns det en underliggande sjukdomsorsak till reduktionen av erythrocyter (Nelson & Couto 2019). Kategoriserat utifrån patofysiologiska mekanismer kan anemi orsakas av blodförlust, minskad produktion eller destruktions av erythrocyter (hemolys) (Ettinger et al. 2017).

Anemi kan beskrivas som regenerativ eller icke-regenerativ (Zachary 2017). Ett tecken på regeneration är ökad erythropoes, som är benmärgens svar på anemi, och som i huvudsak karakteriseras av retikulocytos, polymkromasi och anisocytos (McCullough 2003). Dessa regenerationstecken blir dock inte tydliga förrän efter 2–4 dagar vilket bör beaktas vid kategorisering (Nelson & Couto 2019). Baserat på de tre tidigare nämnda patofysiologiska mekanismerna klassificeras blodförlust och hemolys som regenerativ anemi, medan en nedsatt produktion av erythrocyter definieras som icke-regenerativ (Ettinger et al. 2017).

Erythrocyterna har en syretransporterande förmåga (Sjaastad et al. 2016). Därav är det inte förvånande att anemi leder till en reduktion i individens syrebärande kapacitet (Molin 2017) vilket föranleder kliniska tecken som letargi, depression och sänkt aktivitetsnivå (Zachary 2017). Andra vanligt förekommande tecken på anemi är bleka slemhinnor och blåsljud vilket följer av minskad mängd hemoglobin respektive förändring i blodets viskositet.

2.1.1 Hemolys

Hemolys innebär en ökad destruktions och därmed en minskad livslängd av erythrocyter (Ettinger et al. 2017). Detta förlopp kan ske intra- eller extravaskulärt beroende på sjukdomsprocess. Det finns ett stort antal sjukdomar som orsakar hemolytisk anemi men flertalet källor anser IMHA som den vanligaste hos hund (McCullough 2003).

Oavsett vilken typ av hemolys som föreligger är hyperbilirubinemi, det vill säga en ökad plasmakoncentration av bilirubin, en förekommande följd (Zachary 2017). Bilirubin är en gulgigterad nedbrytningsprodukt vilket kan förklara varför ikterus kan vara ett tecken på hemolys, om än det inte är patognomont.

Extravasal hemolys

Extravasal hemolys innebär att erythrocyter fagocyteras av det mononukleära fagocytsystemet (Nelson & Couto 2019). Det är makrofager, i mjälten och till viss del i lever och benmärg, som fagocyterar erythrocyter med bundna antikroppar och/eller komplementfaktorer till sin yta (Zachary 2017). Extravasal hemolys förekommer även som en fysiologisk process när erythrocyterna passerat sin normala livslängd på 100 dagar, men vid hemolytisk sjukdom som IMHA sker denna destruktionsprocess prematurt.

Intravasal hemolys

Intravasal hemolys innebär att erythrocyterna destrueras direkt i blodbanan via komplexbindning som orsakar förändringar i cellmembranet (Stewart & Feldman 1993 se McCullough 2003; Warren & Collins 1988 se McCullough 2003). Detta tillåter inflöde av vatten och elektrolyter som resulterar i att cellen sväller och till sist spricker. Eftersom destruktionsprocessen av de röda blodkropparna sker i blodbanan blir följden hemoglobinemi och hemoglobinuri som i sig ger rödfärgad plasma och urin (Zachary 2017).

2.2 Autoimmun sjukdom

Ett normalt immunsystem ska kunna skilja på kroppseget och främmande antigen (Sjaastad et al. 2016). Det innefattar mekanismer som hindrar autoreaktiva lymfocyter att verka i vävnaden, till exempel genom att dessa elimineras under mognaden i thymus, att de genomgår apoptos i den perifera vävnaden eller blir hämmade av regulatoriska T-celler (Nelson & Couto 2019). Vid en autoimmun sjukdom förändras dock denna balans och tolerans, vilket resulterar i att immunförsvaret reagerar på egen vävnad. Orsakerna kan vara många såsom genetik, ålder, hormoner, miljö och andra lidanden. Det finns många olika sjukdomar som klassas som autoimmuna, däribland IMHA (Sjaastad et al. 2016).

2.3 Sjukdomsbeskrivning av immunmedierad hemolytisk anemi hos hund

2.3.1 Indelning av IMHA efter etiologi

Icke-associativ immunmedierad hemolytisk anemi

Icke-associativ immunmedierad hemolytisk anemi, också kallad idiopatisk eller primär IMHA, är den vanligaste typen av IMHA och har en okänd etiologi (Cotter 1992 se Piek et al. 2008; Jackson & Kruth 1985; Swann et al. 2019) I litteraturen beskrivs dock att vissa raser är mer predisponerade än andra att insjukna i IMHA, vilket talar för att det kan finnas en genetisk komponent (Zachary 2017).

Det finns ett publicerat konsensusuttalande av ACVIM som föreslår att ”icke-associativ IMHA” är den nomenklatur som bör användas för att undvika missförstånd, då det många gånger kan vara svårt att kategorisera sjukdomen (Garden et al. 2019). ”Icke-associativ” indikerar att man inte hittat någon komorbiditet med hjälp av den använda diagnostiken medan ordet ”primär” snarare antyder att alla utlösande faktorer har uteslutits, vilket sällan är möjligt.

Associativ immunmedierad hemolytisk anemi

Associativ eller sekundär immunmedierad hemolytisk anemi orsakas av en påvisad utlösande faktor så som infektion, toxiner, läkemedel eller vaccin (Zachary 2017). Likt resonemanget i föregående rubrik rekommenderas nomenklaturen ”associativ IMHA” enligt ACVIM:s konsensusuttalande (Garden et al. 2019). Evidensstyrkan skiljer sig för de olika komorbiditeterna, där man bland annat har starkast bevis för att infektion med *Babesia gibsoni* har en korrelation med IMHA (Garden et al. 2019). Om infektionen kontrolleras kan dock destruktionsen upphöra (Garden et al. 2019) vilket kan göra det svårt att veta om hemolysen orsakas direkt av *Babesia* eller av en sekundär IMHA (Balch & Mackin 2007). Även *Anaplasma phagocytophilum* har möjligen visat sig ha ett samband med uppkomst av IMHA, om än kopplingen inte är lika stark (Chirek et al. 2018; Garden et al. 2019).

På humansidan konstateras det att IMHA även kan uppstå som ett paraneoplastiskt syndrom (Tsang & Parikh 2017) men huruvida det går att applicera inom veterinärmedicinen är ännu oklart (Garden et al. 2019). Det finns också hypoteser om att pankreatit skulle kunna vara en utlösande faktor, alternativt att den cytokinfrisättning som sker i samband med pankreatit kan bidra till uppkomst av sekundär IMHA. Evidensen är dock för svaga för att kunna dra sådana slutsatser idag (Guadarrama-Olhovich et al. 2013; Garden et al. 2019).

Precursor-targeted immune-mediated anemia – PIMA

I ovanligare fall kan immunförsvaret även rikta in sig på de erytroida precursorcellerna i benmärgen, vilket inte bara ger en icke regenerativ anemi utan också en icke fungerande erythropoes (Assenmacher et al. 2019).

2.3.2 Patogenes

Icke associativ IMHA klassas som en autoimmun sjukdom (Palin 2021). I korthet avser det en typ 2 hypersensitivitetsreaktion där autoantikroppar och/eller komplementfaktorer binder till antigen på erythrocyternas yta och inducerar extravasal alternativt intravasal hemolys (Stewart & Feldman 1993 se McCullough 2003). Oavsett vilken typ av hemolys som föreligger utvecklar mer än 70 % av fallen en regenerativ anemi (MacNeill 2020). Vilka antigen som autoantikropparna bildas

mot är inte helt klarlagt men proteiner som spectrin, band 3 och glykoforin anses vara möjliga antigen (Nelson & Couto 2019).

Den vanligaste antikroppen som är associerad till IMHA är IgG och har visat sig framför allt orsaka extravasal hemolys (Zachary 2017). IgM och komplementfaktorer har också en betydande roll i sjukdomens uppkomst men är inte lika vanliga, och i dessa fall dominerar intravasal hemolys. Det finns även fall där en kombination av antikropparna IgG och IgM har förekommit, där hematokriten också visade sig vara signifikant lägre än om hunden endast presenterade med IgG-antikroppar (Harkin et al. 2012).

Vid icke-associativ IMHA riktas antikropparna mot kroppseget antigen på friska erythrocyter, i motsats till associativ IMHA där antikropparna bildas mot antigen på förändrade erythrocyter (McCullough 2003). Blodparasiter kan till exempel förändra erythrocyten och exponera antigen som normalt inte känns igen som kroppseget (Zachary 2017). Ett annat alternativt är att immunförsvaret attackerar infektionsagens och att erythrocyterna destrueras i processen.

Histologiskt associeras sjukdomen med vävnadnekros på grund av hypoxi eller tromboembolier (Zachary 2017). Skador på lever och njurar är möjliga komplikationer till detta, vilket kan leda till förhöjda levervärden samt azotemi (McManus & Craig 2001; McCullough 2003). Studier har även visat att många hundar med IMHA är i ett hyperkoaguabelt tillstånd under klinikvistelsen (Scott-Moncrieff et al. 2001; Sinnott & Otto 2009). Tillsammans med onormalt blodflöde och endotelskada samverkar dessa faktorer till trombosbildning enligt Virchows triad. Med andra ord har IMHA-patienter en ökad risk att utveckla tromber samt disseminerad intravasal koagulation (DIC). I en retrospektiv journalstudie konstaterades det att 32 % av hundar med diagnostiserad IMHA utvecklade DIC (Carr et al. 2002).

2.3.3 Dödlighet

IMHA är associerad med hög dödlighet (Garden et al. 2019). I en retrospektiv journalstudie från Irland, som omfattade fall av icke-associativ IMHA mellan år 2002 och 2020, uppgick dödligheten vid utskrivning samt efter en, tre, sex och tolv månader till 13 %, 16 %, 31 %, 34 % respektive 38 % (Duclos et al. 2024). En annan studie redovisade en dödlighet på 58 %, utan att ange inom vilken tidsperiod (Carr et al. 2002). Dödligheten konstateras dock vara som högst de två första veckorna efter diagnos (Piek et al. 2008).

Tromboembolism är en viktig orsak till den höga dödligheten och redovisades som den vanligaste IMHA-relaterade dödsorsaken i en retrospektiv journalstudie (Duclos et al. 2024). En äldre studie identifierade dessutom tromboembolier hos 80 % av patienterna vid postmortemundersökning (Carr et al. 2002). Samma

studie visade även att faktorerna trombocytopeni och hyperbilirubinemi (>5 mg/dL) hade en signifikant association med ökad dödlighet samt utvecklande av tromboembolism.

2.3.4 Predisponerande faktorer

Sjukdomen ses hos alla sorters hundar, såväl blandraser som rashundar (Miller et al. 2004; Duclos et al. 2024). Flera studier är dock eniga i att cocker spaniel är den mest överrepresenterade rasen (Weinkle et al. 2005; Piek et al. 2008; Goggs et al. 2015), däremot finns det inte en signifikant ökad dödlighet hos rasen (Weinkle et al. 2005). Andra raser som rapporteras insjukna i högre frekvens är bichon frisé, dvärgschnauzer, dvärgpinscher, engelsk springer spaniel, långhårig collie och finsk spets (Nelson & Couto 2019).

Två retrospektiva journalstudier presenterar en medianålder för insjuknande i IMHA på fem respektive sex år med en åldersvariation på strax under 1 till 13 år (Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024). Flera studier är även samstämmiga i att tikar drabbas av IMHA i större utsträckning än vad hanar gör (Carr et al. 2002; Miller et al. 2004; Weinkle et al. 2005; Piek et al. 2008; Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024). Huruvida kastrering är en predisponerande faktor diskuteras dock fortfarande. En amerikansk och en brittisk studie menar att kastrerade hundar är överrepresenterade att insjukna i IMHA (Carr et al. 2002; Goggs et al. 2015) i motsats till en europeisk studie där det förekom fler intakta än kastrerade hundar som insjuknade i IMHA (Piek et al. 2008). USA har dock en hög prevalens av kastrerade hundar jämfört med andra länder (Oberbauer et al. 2019) och majoriteten av britter konstaterades i en artikel vara positiva till rutinkastrering (Wongsaengchan & McKeegan 2019).

2.4 Diagnostik av IMHA

2.4.1 Kliniska tecken

IMHA förknippas ofta med ett akut kliniskt förlopp men kan ibland uppträda som perakut (Nelson & Couto 2019). I en studie med 104 hundar, diagnostiserade med IMHA, hade 99 % bleka slemhinnor, 72 % letargi, 60 % ikteriska slemhinnor, 53 % inappetens, 23 % pyrexia, 21 % avföringsförändring som diarré och 7 % hade kräkningar vid initial presentation (Duclos et al. 2024). I en äldre men något större studie med 149 hundar sågs liknande kliniska tecken men med en annan procentuell presentation (Piek et al. 2008). Även där var bleka slemhinnor, letargi och inappetens vanliga sjukdomstecken. Dessutom uppvisade 44 % av patienterna röd-färgad urin. I de angivna studierna var mediandurationen av kliniska tecken till första diagnos sex respektive fyra dagar (Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024).

2.4.2 Hematologiska och biokemiska tester

Mikrohematokrit och hematologi med blodutstryk är essentiella diagnostiska tester för att upptäcka anemi men också för att kategorisera den som regenerativ eller icke-regenerativ (MacNeill 2020). Hematokrit är ett mått på andelen erythrocyter i blodet (Sjaastad et al. 2016), vilket tidigare beskrivits minskade vid anemi. Ett normalt värde hos hund varierar mellan 35 % - 55 % (Sjaastad et al. 2016) medan 15 % respektive 16 % presenterades som medianhemtokrit vid ankomst till klinik för IMHA-patienter i två studier (Weinkle et al. 2005; Duclos et al. 2024). En hematologi med blodutstryk ger annan viktig information där samtliga blodkroppar kan bedömas. Genom att undersöka erythrocyternas morfologi kan regeneration observeras men också tecken på sfärocytos noteras (Balch & Mackin 2007). IMHA-patienter presenterar ofta med leukocytos samt en vänsterförskjutning med toxiska neutrofiler (McCullough 2003), vilka även kan upptäckas vid en morfologisk bedömning. Trombocytopeni kan också förekomma hos denna typ av patient. I en retrospektiv journalstudie av 60 hundar diagnostiserade med IMHA hade 41 av dem (68 %) en trombocyträkning under $200 \times 10^9/L$ (Burgess et al. 2000). Studien redovisar dock inte om värdet framtagits manuellt från blodutstryk eller via hematologiinstrument.

Biokemiska blodprover kan också vara fördelaktigt att använda sig av för att till exempel upptäcka hyperbilirubinemi eller förhöjda levervärden (Palin 2021). Bilirubin är en viktig parameter då höga värden är förknippat med sämre prognos (Carr et al. 2002) och presenterades i en studie förekomma i så hög omfattning som 61 % av samtliga hundar med IMHA (Duclos et al. 2024).

2.4.3 Sfärocyter

Sfärocyter bildas när makrofager i mjälten fagocyterar delar av erythrocytens Plasmamembran som är bunden till antikroppar (Zachary 2017). Erythrocyten blir då sfärisk, vilket både förklarar dess namn och den form som används vid detektering med hjälp av blodutstryk och mikroskopering. Sfärocyter förekommer både vid icke-associativ och associativ IMHA men förknippas framför allt med IgG-antikroppar och extravasal hemolys. Denna typ av hemolys tenderar att vara mindre allvarlig än IgM-medierad intravasal hemolys vilket anses ligga till grund för att sfärocytos eventuellt kan ha ett samband med ökad överlevnad (Piek et al. 2008).

Sfärocytos uppvisades hos 52 – 89 % av hundar med IMHA, i tre retrospektiva studier (Weinkle et al. 2005; Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024). Sfärocyter kan dock förekomma vid andra typer av sjukdomar men ett tröskelvärde på ≥ 5 sfärocyter/ $\times 100$ oljeimmersionsfält föreslås stödja en IMHA-diagnos (Garden et al. 2019).

2.4.4 Spontanagglutination

När antikroppar binder till erythrocyter kan en korslänkning ske mellan dessa och skapa stora komplex, också kallat autoagglutination (Zachary 2017). Detta kan kvantifieras med hjälp av spontanagglutinationstest där en droppe blod blandas med fyra droppar koksalt (Garden et al. 2019). Kvarstår agglutination anses testet vara positivt och utgör ett adekvat stöd för en IMHA-diagnos, dock utan att särskilja om den är primär eller sekundär (Nelson & Couto 2019).

I två olika retrospektiva journalstudier visade 78 % respektive 71 % av alla IMHA-diagnostiserade hundar kvarstående agglutination efter en 1:4 spädning (Weinkle et al. 2005; Duclos et al. 2024). Den äldre studien rapporterar även en signifikant association mellan autoagglutination och en akut dödlighet (Weinkle et al. 2005).

2.4.5 Coombs test

Coombs test är ett direkt antiglobulintest (DAT) som detekterar antikroppar och/eller komplementfaktorer vilka bundit till patientens erythrocyter (Zachary 2017). Det utförs genom användning av hund-antiimmunoglobuliner som fäster till autoantikropparna (Wardrop 2005). Testet beskrivs dock som onödig hos de patienter som presenterar kvarstående agglutination vid spontanagglutinationstest (Balch & Mackin 2007).

I en sammanställning presenteras en sensitivitet från 61–82 % och en specificitet från 94–100 % för DAT på hund (Garden et al. 2019). I tre retrospektiva journalstudier varierade även andelen positiva hundar med diagnostiserad IMHA från 63–77 % (Weinkle et al. 2005; Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024).

2.4.6 Övriga kompletterande diagnostiska test

I och med att hundar med IMHA har en ökad risk för trombbildning samt utvecklande av DIC (Scott-Moncrieff et al. 2001; Sinnott & Otto 2009; Carr et al. 2002), kan det vara värdefullt att utföra koagulationsfunktionstest. Koagulationsparametrarna PT och APTT kan bidra till att detektera hypokoagulabilitet medan tromboelastografi (TEG), som utvärderar hemostasen i helblod, är som regel en bättre diagnostisk metod för att identifiera hyperkoagulabilitet samt följa förändringar i koagulabiliteten (Fenty et al. 2011).

Även bilddiagnostik kan vara värdefullt att utföra för att utesluta sekundära orsaker till IMHA, som neoplasi och infektion (Garden et al. 2019). Dessutom kan det vara ett verktyg för att utesluta inre blödning (Brunori & Romero-Fernandez 2021).

2.5 Behandling

2.5.1 Glukokortikoider

Glukokortikoider är förstahandsvalet vid behandling av IMHA och är ett steroidhormon som binder till glukokortikoidreceptorer belägna i cytosolen, vilka transporteras till cellkärnan och påverkar DNA-transkriptionen (Nelson & Couto 2019). Läkemedlet har flera olika verkningsmekanismer varav minskad produktion av proinflammatoriska cytokiner och därmed en sänkt aktivitet av immunförsvaret är en viktig del för behandlingen av IMHA. Prednisolon och dexametason är båda exempel på glukokortikoider där den förstnämnda benämns som en kortverkande steroid och den sistnämnda som långverkande.

I sitt konsensusuttalande rekommenderar ACVIM en startdos av prednisolon per oralt på 2–3 mg/kg/dag (Swann et al. 2019). Om startdosen överstiger 2 mg/kg/dag rekommenderas en dosreducering till ≤ 2 mg/kg/dag inom de två första behandlingsveckorna såvida hunden uppvisar behandlingssvar i form av ett stabiliserat alternativt stigande hematokrit. Om hunden inte tolererar per oral medicinering är intravenös dexametason ett annat alternativ med en dos på 0,2–0,4 mg/kg/dag.

Behandlingstiden kan variera för olika individer beroende på dess svar och vilken typ av behandlingsregim som används. En dosreducering av prednisolon med 25 % är dock rekommenderat om individen har en stabil hematokrit > 30 % i mer än två veckor (Swann et al. 2019). 3–6 månader anses vara en förväntad behandlingstid med prednisolon men det förklarar också varför biverkningar är ett faktum hos många patienter. Kortison har många dokumenterade biverkningar vid långtidsbehandling såsom; polyuri, polydipsi, hässjning, dermatologiska förändringar, predisponering för infektion, gastrointestinal blödning, muskelatrofi, svaghet, hyperglykemi, insulinresistens, vakuolär hepatopati och hyperkoagulabilitet (Nelson & Couto 2019).

Ungefär 80 % tenderar att respondera på behandling med endast prednisolon (Swann et al. 2019). Det förekommer dock att andra immunreglerande läkemedel ges tillsammans med prednisolon. Nyttan med denna kombinationsbehandling är inte fastställd eftersom det saknas prospektiva studier inom ämnet. En fördel skulle dock kunna vara att prednisolondosen kan sänkas snabbare samt att immunförsvaret dämpas på ytterligare ett sätt.

2.5.2 Azatioprin

Azatioprin är en analog till adenin som metaboliseras till aktiv form i levern och interfererar därefter med nukleinsyrasyntesen, vilket resulterar i en inhibering av det cell-medierade immunförsvaret och antikroppsytelsen (Nelson & Couto

2019). Azatioprin är med andra ord ett immunosuppressivt läkemedel och klassas även som ett cytostatikum (Löwhagen & Lindstedt 2000). Tidigare var läkemedlet förekommande som terapi vid human organtransplantation men har på senare tid även använts för behandling av flertalet autoimmuna sjukdomar inom humanvården. Uppmärksammade biverkningar associerade till behandling med azatioprin hos hund är benmärgsdepression, sjukdomstecken från gastrointestinalkanalerna, pankreatit och hepatotoxicitet (Nelson & Couto 2019). Läkemedlet är inte ovanligt förekommande som kombinationspreparat tillsammans med prednisolon även om det förekommer motstridiga resultat kring azatioprinets verkan vid behandling av IMHA hos hund (Swann et al. 2019). Ett antal studier har associerat ökad överlevnad med azatioprin som tilläggsbehandling (Reimer et al. 1999; Burgess et al. 2000) medan en retrospektiv kohortstudie inte kunde visa på en signifikant skillnad i överlevnad mellan två olika behandlingsgrupper (endast prednisolon och prednisolon/azatioprin i kombination) (Piek et al. 2011). Samtliga källor innehåller dock felkällor där individantalet eller differentieringen av grupperna spelar en stor roll för evidensstyrkan av studierna (Swann et al. 2019).

2.5.3 Ciklosporin

Ciklosporin är en polypeptid som hämmar aktiveringen av lymfocyter och produktionen av proinflammatoriska cytokiner (Nelson & Couto 2019). Gastrointestinala problem och gingival hyperplasi är två av de dokumenterade biverkningarna förknippade med läkemedlet. Även infektionskänslighet och risk för opportunistiska infektioner är associerat med behandlingen, framför allt vid en kombinationsbehandling med kortison (Dowling et al. 2016). Fördelen med ciklosporin är dock att läkemedlet inte är myelosuppressivt till skillnad från de andra två immunosuppressiva tilläggsbehandlingarna azatioprin och mykofenolatmofetil. (Swann et al. 2019). Ciklosporin är en väl använd tilläggsbehandling till IMHA även om man i studier inte kunnat bevisa en skillnad i överlevnad jämfört med andra behandlingsregimer (Grundy & Barton 2001; Husbands et al. 2004 se Swaan et al. 2019).

2.5.4 Mykofenolatmofetil

Mykofenolatmofetil är en metabolit av mykofenolsyra som inhiberar enzymet inosin-5'-monofosfatdehydrogenas som påverkar syntetiseringen av nukleotiden guanin (Allison & Eugui 2000). Läkemedlet är immunosuppressivt och har tidigare använts som transplantationsbehandling både inom human- och veterinärmedicinen. På senare år har mykofenolatmofetil även använts som immunosuppressiv behandling för hundar med IMHA (Wang et al. 2013; Nelson & Couto 2019). Av de tilläggsbehandlingar som tidigare nämnts är mykofenolatmofetil den behandling som framstår som den nyaste, men kombinationen med glukokortikoider verkar ge samma effekt som andra behandlingsprotokoll (Wang et al.

2013; Swann et al. 2019). Även om det i dagsläget är få biverkningar dokumenterade på hund så har gastrointestinala problem förekommit i så hög utsträckning som hos 67 % av patienterna (Nelson & Couto 2019).

2.5.5 Antitrombotiska läkemedel

Det finns två olika grupper av antitrombotisk behandling. Trombocythämmande läkemedel, som klopidogrel eller acetylsalicylsyra, påverkar den primära hemostasen genom att förhindra trombocyttaggregation (Swann et al. 2019). Antikoagulantia, exempelvis heparin, påverkar i stället den sekundära hemostasen genom att inhibera koagulationsfaktorerna. Hundar med IMHA rekommenderas tromboprophylax på grund av deras risk för trombosbildning. Vilken typ av antitrombotisk behandling som har bäst verkan råder det dock tvetydigheter om men ofraktionerad heparin med individuell dosering förefaller ha starkast evidens. Klopidogrel och acetylsalicylsyra har bevisats vara effektiva mot arteriella tromboser medan effektiviteten mot venösa tromboser fortfarande är oklar. Dessutom tenderar en för låg dos av acetylsalicylsyra ge en otillräcklig trombocythämning (Hoh et al. 2011) medan en för hög dos i stället kan leda till ökad risk för gastrointestinal blödning (Whittemore et al. 2019). Mot bakgrund av detta anses individuell dosering av ofraktionerad heparin vara förstahandsvalet och gällande trombocythämmande läkemedel föreslås klopidogrel före acetylsalicylsyra (Swann et al. 2019).

2.5.6 Övrig behandling

Blodtransfusion, syrgas och antibiotika.

Om en individ visar tecken på försämrad syretransportförmåga rekommenderas blodtransfusion i form av röda blodceller ("packed red blood cells" pRBC) (Swann et al. 2019). Helblod kan vara ett alternativ om pRBC inte finns att tillgå men risken för blodvolymsöverbelastning bör tas i beaktning. Blodtransfusioner är vanligt förekommande hos patienter med IMHA och har i en studie förknippats med ökad överlevnad (Burgess et al. 2000). Två olika studier redovisade bland annat att 90 % respektive 66 % av samtliga studerade patienter med IMHA fått transfusion (Burgess et al. 2000; Piek et al. 2008). En annan behandling kan vara tillförsel av syre via syrgas men vilken effekt detta har hos IMHA-patienter är osäkert (Molin 2017).

Litteraturen stödjer ej behovet av antibiotika för sjukdomen i sig men det kan vara inducerat med profylaktisk antibiotikabehandling vid immunosuppression i form av neutropeni (Molin 2017; Swann et al. 2019).

3. Material och metoder

3.1 Litteratursökning

För att inhämta vetenskapliga artiklar som ligger till grund för litteraturöversikten användes databaserna Web of science, Pubmed samt SLU-bibliotekets söktjänst Primo. Sökorden som användes i olika kombinationer var följande: IMHA, immune-mediated hemolytic anemia, anemia, hemolysis, pathology, dog, canine, diagnostic, spherocyte, agglutination, Coombs test, DAT, treatment, glucocorticoid, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil. Även kurslitteratur och andra veterinärmedicinska böcker nyttjades.

3.2 Datainsamling

3.2.1 Inklusionskriterier

Denna retrospektiva journalstudie studerar hundar med diagnosen IMHA som besökt eller remitterats till UDS under åren 2018–2024. Journaler från hundar som fått diagnosen ”Immunmedierad hemolytisk anemi” eller ”Autoimmun hemolytisk anemi” under denna tidsperiod samlades in från journalsystemen Trofast och Provet. Det motsvarar diagnoskod CB52 i tidigare journalsystem Trofast och diagnoskod CD.07.02 i nuvarande journalsystem Provet. Med ovan nämnda sökkriterier inkluderades 40 journaler som granskades. Huruvida patientens IMHA var associativ eller icke associativ undersöktes inte, och utgjorde därmed inte grund för exklusion/inklusion. För att inkluderas i studien behövde däremot hunden visa minst måttlig anemi någon gång under första sjukhusperioden samt positiv spontanagglutination eller sfärocytos. De patienter som erhållit diagnosen PIMA uteslöts från studien. Efter genomgång av de 40 journalerna resulterade inklusionskriterierna i att fyra hundar exkluderades. Två av dessa saknade sfärocytos/autoagglutination/måttlig anemi under första sjukhusperioden och de övriga två patienterna diagnostiserades med PIMA. Totalt kvarstod 36 hundar, vilka inkluderades i journalstudien

Av dessa 36 hundar remitterades fem akut till UDS från annan klinik, där remittenten redan utfört diagnostik och/eller behandling. Denna information inkluderades i studien, förutsatt att den fanns dokumenterad i journalen från UDS. I de fall patienten remitterades till UDS samma dag som första ankomstdagen till den remitterande kliniken, och där samma diagnostik utförts på båda klinikerna, användes endast data från UDS.

3.2.2 Insamling av data

De data som samlades in från varje patientjournal sammanställdes i Excel. Powerpoint användes som program för skapande av tabeller. AI har använts i enstaka fall för språkgranskning och kontroll av matematiska uträkningar.

Anamnestiska uppgifter och klinisk undersökning

Information som samlades in från den journalförda anamnestagningen vid första sjukhusvistelsen var; kön, intakt/kastrerad, ålder vid insjuknande av IMHA, duration av kliniska tecken innan ankomst till klinik samt kliniska tecken som djurägaren valt att söka vård för.

Kliniska tecken som påverkat allmäntillstånd, bleka slemhinnor, anorexi, takykardi, hypertermi/pyrexia, takypné, kräkning, blåsljud, avföringsförändring, ikteriska slemhinnor och rödfärgad urin/misstänkt hemoglobinuri noterades från anamnestagningen och den första kliniska undersökningen av veterinär. Gränsvärdet för hypertermi/pyrexia sattes till 39,5 °C. Takypné kategoriserades som en andningsfrekvens > 30 andetag/min eller om veterinären uttryckligen skrivit i sin journalanteckning att hunden bedömts ha takypné. Detsamma gällde för takykardi, där gränsvärdet sattes till > 120 slag/min. Angående avföringsförändringar ingick förändringar gällande konsistens eller färg.

Hematologiska värden vid ankomstdagen - hematokrit och retikulocytos.

Den retrospektiva studien undersökte om patienten visade minst lindrig retikulocytos vid ankomst samt vad patienten haft för hematokrit vid första besöksdagen. För analys av dessa parametrar på UDS användes hematologiinstrumenten Advia 2120, Siemens Healthcare, Erlangen Tyskland (Advia), ProCyte IDEXX Dx, Westbrook Maine USA (ProCyte) och ABL90 FLEX, Radiometer, Brønshøj Danmark (ABL90). I de fall då flera diagnostiska metoder använts för att få fram patientens hematokrit vid ankomstdagen har mätvärden prioriterats i följande ordning: mikrohematokrit, Advia, Procyte och ABL-90. Vid avsaknad av provsvar från ankomstdagen användes mätvärden från nästkommande dag. Gränsvärdet för lindrig retikulocytos sattes till $150 \times 10^9/L$ retikulocyter.

Den diagnostik som genomfördes på UDS har antingen utförts av UDS-personal på klinikkens jourlaboratorium eller av det Kliniska kemiska laboratoriet på UDS.

Val av diagnostik och behandling vid första diagnostillfälle

De diagnostiska metoder som dokumenterades i studien var de som utfördes under de dagar som patienten blev utredd och låg inne på klinik vid första diagnostillfälle. Det innebär att den diagnostik som utfördes efter första diagnostillfället, till exempel vid recidiv, inte inkluderades i studien. De diagnostiska metoderna som

noterades var: Hematologi inklusive manuell bedömning av blodutstryk och bedömning av sfärocytos, spontanagglutinationstest, Coombs test, blodkoagulationstest (APTT/PT eller TEG) samt bilddiagnostik i form av röntgen eller ultraljud.

Rutinen för spontanagglutinationstest på UDS innefattar att blanda fyra droppar koksalt med en droppe blod. Vid kvarstående agglutination redovisas testet som positivt. Blodutstryk och mikroskopering av sfärocyter utfördes alltid av en klinisk patolog och där fler än enstaka sfärocyter/ $\times 100$ oljeimmersionsfält (monolager) tolkades som sfärocytos. Som Coombs test användes Alvedia Direct Antoglobulin Test i stick- eller gelformat under åren 2018–2024 på UDS. Denna typ av Coombs test identifierar IgG- och IgM-antikroppar samt komplementfaktor C3 som bundit till erytrocyterna.

Även val av behandling vid första diagnostillfälle i form av syrgas, azatioprin, ciklosporin, mykofenolatmofetil, glukokortikoid, blodtransfusion, antibiotika och antitrombotiska läkemedel dokumenterades. För de fyra sistnämnda behandlingarna noterades typ av läkemedel som ordinerats samt motivering till antibiotikabehandlingen, om sådan fanns. Om prednisolon användes som val av glukokortikoid räknades även dess startdos ut i enhet mg/kg/dygn.

Uppföljning

Överlevnaden hos patienterna följdes upp till ett år efter diagnos. Om hunden avlivats eller avlidit inom denna tidsperiod kategoriserades bortgången utifrån tidsintervallen; inom en vecka, 1 – 3 veckor, >3 v – 6 mån, > 6 mån – 1 år. Även dödsorsak dokumenterades i form av ”IMHA-relaterad” eller ”annan orsak”.

De patienter som behandlats med prednisolon (\pm ytterligare immunreglerande läkemedel) följdes i 2 månader för att inhämta information kring nedtrappning av prednisolondosen. Hos de patienter som gick att följa räknades ett dosmedelvärde av prednisolon ut efter en respektive två månaders behandling. För uträkning av dosen användes närmsta tillgängliga vikt från journalen, det vill säga den vikt som var närmast ansluten till datumet när patienten behandlats i en respektive två månader.

Samtliga patienter med immunosuppressiv behandling följdes (om möjligt) från initial insättning av behandling till fullständig utsättning för att samla in information om byte av immunosuppressivt läkemedel samt behandlingens längd.

I elva fall där information gällande överlevnad, dödsorsak eller behandling saknades i journalen gjordes försök till att kontakta djurägaren via telefon och/eller mejl.

4. Resultat

4.1 Rasfördelning

Av de totalt 36 ingående hundarna i studien, stod blandraser för 22 % av alla sjukdomsfall. Resterande 78 % utgjordes av en blandning av olika rashundar där ingen ras utmärkte sig i antalet fall utan samtliga dokumenterade raser var inom spannet en till tre fall. Se tabell 1 för förekommande raser (som var två eller fler) i fallande ordning utifrån frekvens.

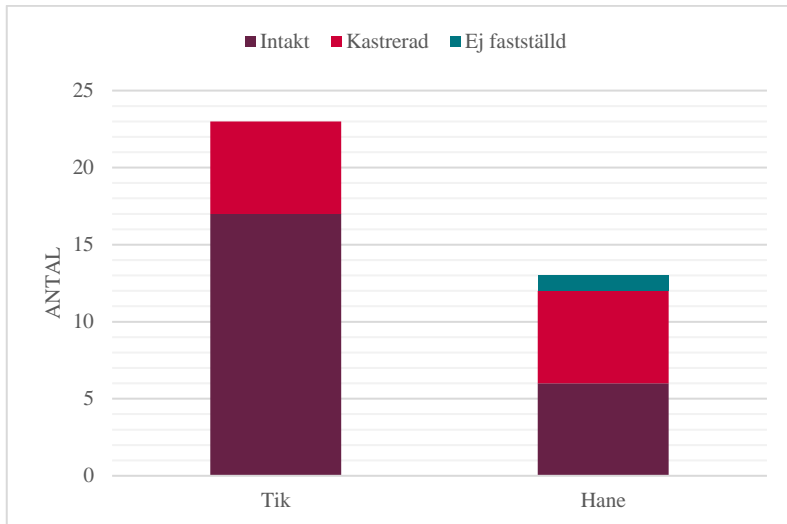
Tabell 1. Rasfördelning av IMHA-diagnostiserade hundar som besökt UDS under åren 2018–2024 och som var två eller fler individer.

Ras	Antal
Blandras	8
Pomeranian	3
Engelsk springer spaniel	2
Flat coated retriever	2
Cocker spaniel	2
Bichon havanais	2
Chinese crested dog	2

För följande raser var antalet individer en: australisk kelpie, golden retriever, lapsk vallhund, irländsk setter, jack russel, jämthund, clumber spaniel, shetland sheepdog, whippet, amerikansk cocker spaniel, pekingese, mudi, dvärgpinscher, chihuahua och dansk/svensk gårdshund.

4.2 Könsfördelning

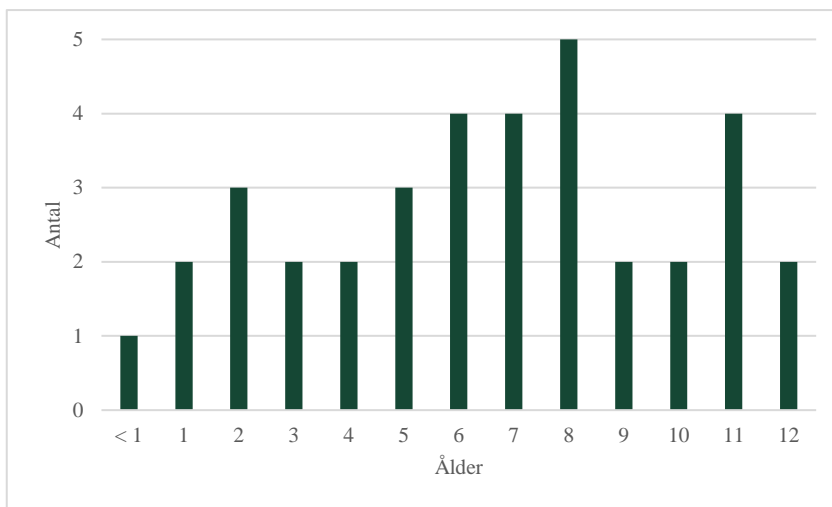
Tikar stod för 64 % (23/36) och hanar för 36 % (13/36) av antalet fall. Det var lika många av hanhundarna som var intakta som kastrade. Hos tikarna var övervägande del (74 %) intakta. Huruvida en av hanhundarna var intakt eller kastrad kunde inte fastställas utifrån informationen i journalen (se figur 1).



Figur 1. Könsfördelning samt fördelningen mellan intakta / kastrerade IMHA-diagnostiserade tik- och hanhundar som besökt UDS under åren 2018–2024.

4.3 Åldersfördelning

Ålder vid insjuknande av IMHA varierade från <1 till 12 år med en medianålder på sju år. Åldersfördelningen återfinns i figur 2.

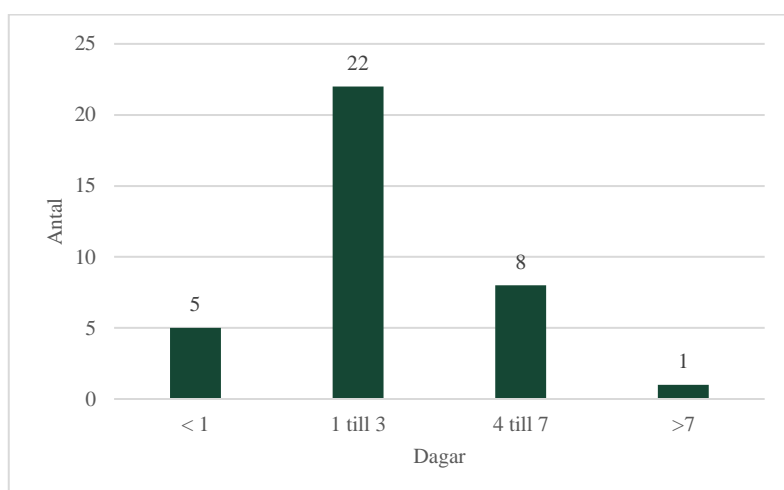


Figur 2. Åldersfördelning av IMHA-diagnostiserade hundar som besökt UDS under åren 2018–2024.

4.4 Kliniska tecken

4.4.1 Duration av kliniska tecken

Majoriteten (61 %) av de studerade hundarna hade uppvisat kliniska tecken i en till tre dagar innan ankomst till veterinär. Endast en individ hade haft kliniska tecken på sjukdom i mer än sju dagar (se figur 3).



Figur 3. Duration, i antal dagar, av kliniska tecken innan ankomst till veterinärklinik hos antalet hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024.

4.4.2 Kliniska tecken

Samtliga hundar diagnostiserade med IMHA uppvisade ett påverkat allmäntillstånd vid ankomst till veterinär. Därefter var de kliniska tecknen bleka slemhinnor, anorexi och takykardi vanligast förekommande. Avföringsförändringar, ikteriska slemhinnor och rödfärgad urin/misstänkt hemoglobinuri var mer ovanliga kliniska tecknen men dessa förekom ändå hos ca 1/5 av patienterna. Se tabell 2 för samtliga förekommande kliniska tecken för IMHA i fallande ordning utifrån frekvens.

Tabell 2. Kliniska tecken som antalet/andelen hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024 uppvisade vid ankomst till veterinär.

Kliniskt tecken	Antal	Procent
Påverkat allmäntillstånd	36	100 %
Bleka slemhinnor	30	83 %
Anorexi	28	78 %
Takykardi	21	58 %
Takypné	18	50 %
Hypertermi/pyrexia	12	33 %
Kräkning	10	28 %
Blåsljud	10	28 %
Avföringsförändring	8	22 %
Ikteriska slemhinnor	7	19 %
Rödfärgad urin / misstänkt hemoglobinuri	7	19 %

4.5 Diagnostik

4.5.1 Hematologiska analyser

Samtliga hundar utreddes med hematologi inklusive blodutstryk. Medianhematokriten vid ankomst till klinik hos de 36 hundarna var 19 %. 14/36 hundar (39 %) visade minst lindrig retikulocytos vid ankomst. Bland de övriga 22 hundarna var det endast tre som haft sjukdomstecken i fler än tre dagar.

4.5.2 Övriga diagnostiska metoder

Bland de andra diagnostiska metoderna var spontanagglutinationstest den mest använda diagnostiken (se tabell 3). Spontanagglutinationstest användes som diagnostisk metod hos 35/36 hundar och av dessa visade 34/35 (97 %) autoagglutination. 34/36 individer utreddes även med mikroskopering av sfärocyter, där 24/34 (74 %) visade sfärocytos. Coombs test användes i tre fall där samtliga var positiva. Av den kompletterande diagnostiken utreddes 34/36 individer med bilddiagnostik i form av ultraljud eller röntgen. Koagulationstest i form av PT/APTT eller TEG användes i fem fall.

Tabell 3. Presentation av IMHA-specifik och kompletterande diagnostik som användes under åren 2018–2024 hos hundar diagnostiserade med IMHA som besökt UDS. Vidare presenteras hur många individer som visade positivt, negativt eller osäkert resultat för den IMHA-specifika diagnostiken.

Diagnostik	Antal	Positiv	Negativ	Osäker
IMHA-specifik diagnostik				
Spontanagglutination	35	34	1	0
Coombs test	3	3	0	0
Sfärocytos	34	25	7	2
Kompletterande diagnostik				
Koagulationstest	5	-	-	-
Bilddiagnostik	34	-	-	-

4.6 Behandling

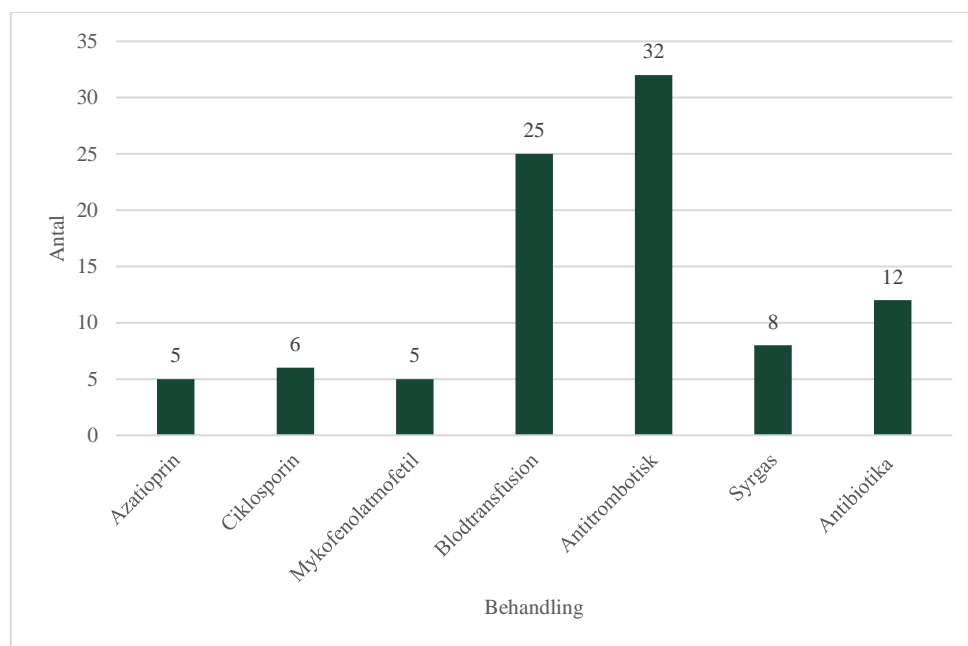
4.6.1 Startdos och val av glukokortikoid

34/36 hundar behandlades med prednisolon som val av glukokortikoid. De övriga två hundarna avlivades och fick därmed ingen behandling med glukokortikoider. Två av de 34 hundar som behandlades med prednisolon fick en inledande engångsdos av dexametason.

26/34 (76 %) hundar behandlades med en startdos av prednisolon på $2,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn medan 8/34 (24 %) hundar fick en startdos av prednisolon på $4,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn.

4.6.2 Tilläggsbehandling vid första diagnostillfälle

Förutom behandling med glukokortikoider var antitrombotisk behandling den vanligaste (89 %), se figur 4. 69 % av hundarna fick även någon form av blodtransfusion, 33 % fick antibiotika och 22 % behandlades med syrgas. Totalt behandlades 16/36 individer (44 %) med ett extra immunreglerande läkemedel i form av antingen azatioprin, ciklosporin eller mykofenolatmofetil.



Figur 4. Redovisning av vilka tilläggsbehandlingar som använts vid första diagnostillfälle hos hundar med IMHA som besökt UDS under åren 2018 – 2024.

En av de sex patienter som behandlades med ciklosporin stod på behandlingen redan innan insjuknandet i IMHA, anledningen framgår dock ej av journalen. 22/25 individer som fick blodtransfusion erhöll pRBC, en individ behandlades med helblod och för tre individer framgick inte val av transfusion. 3/32 individer fick acetylsalicylsyra som tromboprolfylax medan resterande patienter behandlades med klopidogrel.

9/12 patienter som behandlades med antibiotika fick betalaktamer. 2/12 behandlades med tetracyklin (doxycyklin) där en patient senare fick ändrad behandling till betalaktamer. En individ fick metronidazol på grund av vattmig blodig diarré. Övrig motivering till antibiotikabehandling varierade från misstänkt anaplasma-

infektion till rädsla för samtidig infektion/risk för infektion på grund av hög dos av immunosuppressiv behandling.

4.6.3 Uppföljning av behandling

Nedtrappning av prednisolon

Det förelåg en stor variation kring nedtrappningen av prednisolondosen. De individer som erhöll en startdos på ca 4mg/kg/dag trappade ned till ca 2 mg/kg/dag inom antingen en till två dagar (6 st) eller två veckor (2 st). De patienter som erhöll en startdos av prednisolon på ca 2 mg/kg/dag stod i stället på den dosen mellan två dagar och sju veckor men med ett genomsnitt på ca tre veckor.

Hos 18 patienter kunde nedtrappningen av prednisolon följas i två månader. Efter en månads behandling med prednisolon (både med och utan ytterligare immunosuppressiv behandling) hade dosen trappats ned till ett medelvärde på 1,6 mg/kg/dygn. Efter två månaders behandling var medelvärdet 0,9 mg/kg/dygn. Av dessa 18 patienter behandlades åtta med endast prednisolon och tio med ytterligare ett immunosuppressivt läkemedel. Det sågs ingen tendens kring skillnad i nedtrappning av prednisolon de två första behandlingsmånaderna för de två olika grupperna.

Behandlingsbyte och hantering av ytterligare immunosuppressiv behandling

Det skedde endast några enstaka byten/tillägg av immunosuppressiv behandling för de ingående hundarna i studien. En individ påbörjade behandling med ciklosporin senare i sjukdomsförloppet. Två individer bytte från prednisolon till metylprednisolon på grund av biverkningar. En individ bytte från azatioprin till mykofenolatmofetil efter en månads behandling på grund av höga levervärden. Samma individ fick sedan sätta ut mykofenolatmofetil efter ca ett år då individen utvecklade benmärgsdepression.

Nio patienter som behandlades med prednisolon inklusive azatioprin, ciklosporin eller mykofenolatmofetil kunde följas från insättning av behandling till utsättning av antingen prednisolon eller någon av de andra immunosuppressiva läkemedlen. Tre av dessa nio individer avslutade prednisolonbehandlingen före den övriga immunosuppressiva behandlingen. För de sex andra individerna var det tvärtom.

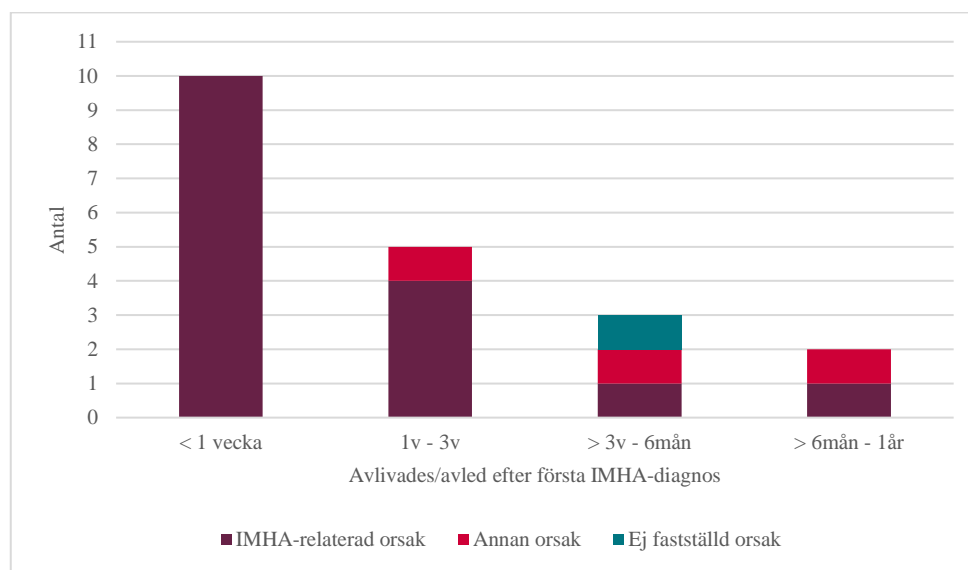
Behandlingslängd

Hela behandlingsperioden med all typ av immunosuppressiv behandling, från initial insättning till utsättning, kunde följas hos totalt nio patienter. Varaktigheten av behandlingen varierade mellan ca fyra månader till två år. Sex av dessa nio patienter avslutade dock behandlingen inom ca 6 ± 2 månader.

Hos tre av de nio individerna konstaterades recidiv efter utsatt behandling och för övriga sex individer saknades information kring detta. De tre individer som fick recidiv avslutade all immunosuppressiv behandling efter sex, åtta och tio månader. En av patienterna behandlades med endast prednisolon medan de övriga två behandlades med azatioprin som ytterligare immunreglerande läkemedel.

4.7 Överlevnad

Av de totalt 36 hundarna kunde 35 följas upp under det första året efter diagnos med avseende på överlevnad/dödlighet. För en hund saknades information om överlevnad. 15/35 (43 %) hundar överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos eller lever fortfarande idag. 20/35 (57 %) hundar avled/avlivades inom det första året efter diagnos. Av dessa 20 hundar var det 16 som avlivades på grund av en IMHA-relaterad orsak, tre avlivades/avled av andra orsaker och hos en hund var dödsorsaken okänd. Det var flest hundar som avlivades av IMHA-relaterade anledningar inom den första veckan efter diagnos (se figur 5). Ju längre tid som gått efter diagnos desto ovanligare var det med avlivning. IMHA-relaterade anledningar till avlivning varierade mellan dålig prognos, inget behandlingssvar, hög ålder eller kostnadsrestriktioner.



Figur 5. Redovisning av dödsorsak och vid vilken tidpunkt hundar, som besökt UDS under åren 2018 och 2024, avlidit/avlivats efter sin IMHA-diagnos.

Av de 16 hundar som avlivades på grund av en IMHA-relaterad orsak var nio tikar (56 %). Medianåldern vid insjuknandet var 8,5 år. Dessa hundar hade även en medianhematokrit vid ankomst på 17,5 %. 6/16 uppvisade minst lindrig retikuloctos vid ankomst, och av de övriga tio hundarna hade endast en haft sjukdomstecken i över tre dagar. Samtliga hundar spontanagglutinerade och 14 hundar (88 %) visade sfäroctos. Två av de 16 hundarna behandlades ej utan avlivades

vid diagnos, ytterligare två hundar behandlades med en startdos av prednisolon på $4,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn och resterande fick en prednisolonstartdos på $2,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn. 12/16 (75 %) hundar behandlades med blodtransfusion och 6/16 (38 %) individer behandlades med ett ytterligare immunosuppressivt läkemedel utöver prednisolon (se tabell 4).

Av de 15 hundarna som överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos eller fortfarande lever idag, var elva tikar (73 %). Medianåldern vid insjuknandet var fem år. Dessa hundar hade en medianhematokrit vid ankomst på 20 %. 6/15 uppvisade minst lindrig retikulocytos vid ankomst, och av de övriga nio hundarna hade endast två haft sjukdomstecken i över tre dagar. För 14/15 hundar utfördes ett spontanagglutinationstest där en individ inte spontanagglutinerade. För 13/15 hundar utfördes mikroskopering av sfärocyter där åtta individer (62 %) visade sfärocytos. Fem hundar behandlades med en startdos av prednisolon på $4,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn och resterande fick en prednisolonstartdos på $2,0 \pm 0,3$ mg/kg/dygn. 10/15 (67 %) hundar behandlades med blodtransfusion och 8/15 (53 %) individer behandlades med ett ytterligare immunosuppressivt läkemedel utöver prednisolon (se tabell 4).

Tabell 4. Sammanställning kring utvalda parametrar som skiljer sig mellan hundar som avlivades på grund av IMHA-relaterade orsaker inom ett år efter diagnos och hundar som överlevde ett år efter diagnos eller lever idag.

	Avlivades inom ett år efter diagnos (n=16)	Överlevde över ett år efter diagnos/lever idag (n=15)
Antal tikar	9/16 (56 %)	11/15 (73 %)
Medianålder vid insjuknande	8,5 år	5 år
Medianhemtokrit vid ankomst	17,5 %	20 %
Antal som behandlades med ytterligare ett immunosuppressivt läkemedel (utöver prednisolon)	6/16 (38 %)	8/15 (53 %)

5. Diskussion

Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är en komplex sjukdom som är svår att studera. De studier som finns att tillgå är framför allt retrospektiva och visar ibland motstridiga resultat. Eftersom det inte finns en specifik golden standard-metod och standardiserade behandlingsprotokoll saknas, var syftet med detta examensarbete att få en överblick av IMHA hos hundar som besökt UDS under åren 2018–2024. Målsättningen var även att bidra med nya data samt undersöka hur resultaten i detta examensarbete förhåller sig till den redan befintliga forskningen. Totalt ingick 36 hundar diagnostiserade med IMHA på UDS under åren 2018–2024.

5.1 Predisponerande faktorer

Det förekom en stor spridning av raser i arbetet. Totalt ingick 21 olika renrasiga hundar i studien, dock var blandrasen den vanligast förekommande. Liknande procentuell fördelning av fall mellan blandrasiga och renrasiga hundar går att finna i en irländsk studie (Duclos et al. 2024). Av rashundarna visar flera studier att cocker spaniel är överrepresenterade att insjukna i IMHA (Weinkle et al. 2005; Piek et al. 2008; Goggs et al. 2015). En sådan överrepresentation går dock inte att påvisa i denna studie, troligen på grund av otillräcklig studiepopulation. Det hade varit intressant att veta vilka raser blandraserna bestod av och om det i så fall hade gått att se en överrepresentation av någon ras. Även om litteraturen menar att det skulle kunna vara en genetisk komponent bakom att vissa raser är mer predisponerade än andra (Zachary 2017), går det dock att konstatera att sjukdomen kan drabba alla sorters hundar.

Bland de studerade hundarna var det fler tikar än hanar som insjuknade i IMHA. Av de drabbade tikarna var 74 % intakta. Att tikar drabbas av IMHA i större utsträckning än hanhundar överensstämmer med tidigare forskning (Carr et al. 2002; Miller et al. 2004; Weinkle et al. 2005; Piek et al. 2008; Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024) men huruvida kastrering är en predisponerande faktor eller inte finns det meningsskiljaktigheter om. Östrogen föreslås kunna gynna utvecklandet av autoimmuna sjukdomar (McCullough 2003) och talar därför för att intakta hundar har större risk att insjukna i IMHA, vilket också är förenligt med resultatet från en studie från Nederländerna (Piek et al. 2008). Samtidigt visar två andra studier från USA och Storbritannien att kastrerade hundar insjuknar i IMHA i högre grad än vad intakta hundar gör (Carr et al. 2002; Goggs et al. 2015). En sådan motsägelse skulle kunna förklaras av att det är olika vanligt att kastrera sina djur i olika länder, där bland annat USA och Storbritannien har en hög prevalens av kastrerade hundar. Det går dock inte att dra några säkra slutsatser kring detta

ämne utan det behövs mer forskning, både för att ta reda på huruvida kastrering är en predisponerande faktor men även för att undersöka orsaken till tikarnas överrepresentation.

Medianåldern vid insjuknande var sju år hos de studerade hundarna, jämfört med fem respektive sex år som var medianåldern i två andra studier (Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024). De nämnda vetenskapliga artiklarna visar även att alla åldrar kan drabbas av IMHA och presenterar en åldersvariation från under ett år till 13 respektive 14 år, likt vad detta arbete har kommit fram till. I detta examensarbete var medianåldern vid insjuknande högre för hundar som avlivades på grund av en IMHA-relaterad orsak, jämfört med hundar som överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos eller fortfarande lever idag. Det skulle kunna förklaras av att äldre hundar kan vara samsjukliga i andra lidanden som gör att prognosen blir sämre eller att djurägaren har en större benägenhet att gå vidare med behandling för en yngre än en äldre hund.

5.2 Kliniska parametrar vid ankomst

Påverkat allmäntillstånd, bleka slemhinnor och anorexi var de tre vanligaste kliniska tecknen i detta examensarbete, vilket liknar de resultat som presenteras i två andra retrospektiva studier (Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024). Där var även ikteriska slemhinnor vanligt förekommande (och sågs hos 38 % respektive 60 % av hundarna), till skillnad från detta arbete där det endast förekom hos 19 % av hundarna. Anledningen till avvikelserna kan vara att ikteriska slemhinnor bedöms olika av olika veterinärer. Ytterligare en förklaring kan vara att hundarna i denna studie sökt vård/remitterats i tid innan sjukdomen progredierat och hundarna hunnit utveckla ikterus. Den hypotesen stöds av att det i denna studie var vanligast att kliniska tecken pågått i 1–3 dagar innan klinikankomst och diagnossättning, medan mediandurationen av kliniska tecken till första diagnos för de andra två studierna var sex respektive fyra dagar. (Piek et al. 2008; Duclos et al. 2024).

5.3 Diagnostiska metoder

Medianhematokrit vid ankomst för samtliga individer i studien var 19 %. Det är något högre än vad som rapporterats i andra studier (15 % respektive 16 %) (Weinkle et al. 2005; Duclos et al. 2024) men skulle återigen kunna spegla att hundarna i denna studie sökt vård i inledande sjukdomsfas. De hundar som överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos/fortfarande lever idag hade en medianhematokrit vid ankomst på 20 % till skillnad från de hundar som avlivades på grund av en IMHA-relaterad orsak som hade en medianhematokrit vid ankomst på 17,5 %. En kombination av antikropparna IgG och IgM har i tidigare studier visat sig ge en signifikant lägre hemtokrit jämfört med en förekomst av endast IgG-

antikroppar (Harkin et al. 2012). Dessutom tenderar en IgM-inducerad intravasal hemolys att vara mer allvarlig (Piek et al. 2008). Med det sagt skulle en låg hematokrit kunna indikera en mer allvarlig form av autoantikroppar/hemolys. Denna studie, liksom många andra kliniska studier av IMHA hos hund, saknar dock möjlighet att analysera olika immunoglobulinklasser hos de involverade autoantikropparna. Det hade därmed varit betydelsefullt att titta på en sådan faktor i framtida studier.

Ett fåtal individer uppvisade minst lindrig retikulocytos vid ankomst (39 %), jämfört med de cirka 70 % som enligt litteraturen har en påvisbar regenerativ anemi (MacNeill 2020). Troligen beror detta återigen på att flera individer befunnit sig i ett tidigt stadie av sjukdomen vid ankomst. Det går därför att konstatera att för stor vikt inte kan läggas vid retikulocytosvärdet vid första ankomstdagen utan värdet bör snarare följas under kommande dagar för att kunna bedöma regenerationsgrad.

Diagnostisering av IMHA har av ingående veterinärer i studien som regel baserats på blodutstryk, identifiering av sfärocytos, samt spontanagglutinationstest. Även bilddiagnostik har av många utnyttjats i utredningen. Sfärocytos påvisades hos 74 % av de studerade hundarna i arbetet, vilket är förenligt med två andra studier som rapporterar en förekomst på 72 % respektive 78 % (Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024). Samma artiklar presenterade en förekomst av autoagglutination hos 80 % respektive 71 % av hundarna i studierna, vilket är en lägre andel jämfört med resultatet från detta examensarbete (97 %).

Diagnostiska tester som Coombs test och koagulationsfunktionstest i form av PT/APTT eller TEG användes i väldigt liten utsträckning hos ingående hundar i studien. Det skiljer sig från två andra retrospektiva studier som presenterar en högre användning av dessa diagnostiska metoder (Carr et al. 2002; Piek et al. 2008). Coombs test har en relativt låg sensitivitet som medför en ökad risk för falskt negativa svar, vilket kan vara en förklaring till testets låga förekomst på UDS. Den sparsamma användningen av koagulationsfunktionstesterna skulle också kunna förklaras av att dessa tester är dyrare och till viss del mer svårtillgängliga, eller att individerna i denna studie inte visade tecken på koagulationsrubbningar.

I framtida studier hade det varit värdefullt att även analysera de biokemiska parametrarna, bland annat för att undersöka hur många av patienterna som har hyperbilirubinemi, då detta associerats med sämre prognos (Carr et al. 2002). Det hade även varit av intresse att undersöka övriga levervärden för att se om resultaten av dessa påverkar valet av behandling. På grund av begränsad tid avgränsades dessa delar bort från det aktuella examensarbetet.

5.4 Behandlingsstrategi

Prednisolon var den glukokortikoid som användes i störst utsträckning, medan dexametason endast administrerades till två hundar. Detta stämmer överens med de rekommendationer som finns i litteraturen, då det förmedlas att det är fördelaktigt att använda kortverkande snarare än långverkande steroider (Nelson & Couto 2019). En annan anledning till att prednisolon används mer frekvent kan vara att veterinärer ofta har stor erfarenhet sedan tidigare av läkemedlet och därav är mer bekväma med det alternativet.

Det var fler individer som fick en startdos av prednisolon på ca 2,0 mg/kg/dygn än ca 4,0 mg/kg/dygn. De som fick den högre startdosen av prednisolon trappades ned till ca 2,0 mg/kg/dygn inom några dagar till max två veckor, vilket är förenligt med konsensusuttalandet av ACVIM (Swann et al. 2019). Även om efterföljande nedtrappning av prednisolon varierade kraftigt, och var uteslutande individberoende, tycks dosmedelvärdet efter en och två månaders behandling approximativt följa rekommendationen från ACVIM med en dosreducering på ca 25 % (Swann et al. 2019). Mer förvånande var dock att det inte gick att se någon tendens till en nämnvärd skillnad i nedtrappningen av prednisolon mellan de individer som fick ytterligare immunosuppressiv behandling jämfört med de som endast behandlades med prednisolon. Förutom att påverka immunförsvaret på ett ytterligare sätt, framhålls i litteraturen att fördelen med övrig immunosuppressiv behandling är att dosen av prednisolon kan reduceras snabbare. (Swann et al. 2019). I kommande studier skulle det därför vara intressant att undersöka bakgrunden till de olika val avseende prednisolonnedtrappningen som görs hos undersökta hundar.

89 % av de studerade patienterna fick antitrombotisk behandling vilket är en något högre siffra än vad tidigare studier redovisat (76 % respektive 75 %) (Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024). Det kan sannolikt relateras till att vikten av antitrombotisk behandling till IMHA-patienter har uppmärksammats på senare år (Duclos et al. 2024). Klopidogrel var den vanligaste ordinerade antitrombotiska behandlingen i detta examensarbete, vilket överensstämmer med en nypublicerad studie (Duclos et al. 2024). En annan äldre artikel redovisade dock klopidogrel som en av de minst använda antitrombotiska behandlingarna och acetylsalicylsyra som det mest ordinerade läkemedlet till IMHA-patienter (Goggs et al. 2015). Denna inkonsekvens är troligen ett resultat av att studierna är skrivna vid olika tidsperioder, där klopidogrel nu används mer frekvent än vad acetylsalicylsyra gör, vilket också stöds av ACVIM:s behandlingsrekommendation (Swann et al. 2019).

44 % av samtliga hundar i studien fick ytterligare en immunosuppressiv behandling utöver prednisolon, vilket i andra studier har förekommit hos 37 % respektive 64 % av hundarna (Goggs et al. 2015; Duclos et al. 2024). Av de 15 hundar som överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos eller fortfarande lever idag behandlades åtta (53 %) av dem med ytterligare en immunosuppressiv behandling utöver prednisolon. Bland de 16 hundar som avlivades på grund av en IMHA-relaterad orsak var det sex patienter (38 %) som behandlades med en övrig immunosuppressiv behandling. Det skulle kunna tyda på att det är fördelaktigt att behandla med ytterligare ett immunosuppressivt läkemedel. Subgrupperingen av hundarna resulterar dock i få individer per grupp, vilket gör det svårt att dra några säkra slutsatser.

5.5 Överlevnad

Av resultatet framgår det att 15/35 (43 %) hundar överlevde ett år efter sin första IMHA-diagnos eller lever fortfarande idag. Med andra ord avlivades/avled 20 hundar inom det första året efter diagnos och av dessa var det 16 som avlivades på grund av IMHA-relaterade anledningar (46 %). Det är emellertid svårt att jämföra dödligheten i detta examensarbete med övriga studier då arbetet inkluderar hundar som avlivats av flertalet olika IMHA-relaterade orsaker. Utifrån resultatet av detta examensarbete går det dock att notera att antalet hundar som avlivades av IMHA-relaterade anledningar tycks vara som störst i det initiala sjukdomsstadiet, vilket ligger i linje med en annan studie som beskrivit en ökad dödlighet de två första veckorna (Piek et al. 2008).

5.6 Urval och felkällor

Urvalet anses vara representativt för studiens syfte, det vill säga att få en överblick av IMHA på UDS mellan år 2018–2024. Även om hundarna i studien har remitterats från olika delar av Sverige är studiepopulationen för liten för att kunna representera hela populationen IMHA-diagnostiserade hundar i Sverige. Den interna validiteten i studien kan således konstateras vara högre än den yttre validiteten. De strikta inklusionskriterierna är en bidragande faktor till storleken på studiepopulationen. Med det sagt finns det risk att individer, som haft IMHA men som till exempel inte presenterat typisk klinisk bild, missats. Det gäller potentiellt även individer där IMHA inte diagnostiserats initialt utan en mer generell diagnoskod som ”anemi” valts och som sedan av olika anledningar inte ändrats. Där emot är sannolikheten mindre att studien inkluderat en feldiagnostiserad individ, förutsatt att klinikerns diagnossättning är korrekt.

Studietypen medför i sig även vissa brister. Den manuella extraheringen av data utgör en betydande felkälla och på grund av den retrospektiva utformningen av

studien blir de insamlade data av varierande karaktär. Viss efterfrågad information kan saknas eller vara otydlig. Journalerna är dessutom skrivna av olika veterinärer som inkluderar olika mycket information i journaltexten, vilket gjort datainsamlingen till en utmaning. När djurägare med sina hundar valt att besöka olika kliniker blir det extra svårt att få ett helhetsperspektiv. Det gör att till exempel uppföljningen av behandlingen kan bli svår att utvärdera.

På grund av sjukdomens allvarlighetsgrad behöver många patienter skrivas in på en intensivvårdsavdelning och därmed remitteras vidare till de större djursjukhusen, däribland UDS, för övervakning. För att inte missa information har det därför vara nödvändigt att i enstaka fall insamla vissa data från den remitterande kliniken. Från dessa kliniker saknas information kring vilka hematologiska instrument som använts. I detta examensarbete bedömdes det som viktigt att även de initiala insatserna på annan klinik inkluderades, för att minska risken att viktiga data skulle gå förlorade.

Observationsbias är även en möjlig felkälla i denna studie, dels från information som tagits från anamnestagningen, dels vid de telefonsamtal som gjorts för att följa upp patientens överlevnad, dödsorsak eller behandling. I båda dessa situationer är det lätt för djurägaren att komma ihåg fel eller uppge felaktig information. Det finns även en risk att registreraren/intervjuaren tolkar informationen felaktigt.

5.7 Konklusion

Det går att konstatera att IMHA kan drabba olika raser, åldrar och kön. I detta arbete var det fler tikar än hanar som diagnostiserades med IMHA, och 74 % av tikarna var intakta. Påverkat allmäntillstånd, anorexi och bleka slemhinnor var de tre vanligaste kliniska tecknen hos hundar med IMHA som besökt UDS. Många individer visade även måttlig/kraftig anemi. Majoriteten av hundarna i studien sökte vård i tidig sjukdomsfas vilket gör att regenerationstecken i form av retikulyocytos inte alltid är påvisbara.

För att mer specifikt diagnostisera IMHA användes spontanagglutinationstest och blodutstryk för identifiering av sfärocytos där en stor andel av individerna visade autoagglutination och sfärocytos. Diagnostik som Coombs test användes däremot i mindre utsträckning. Övrig kompletterande diagnostik innefattade i stor utsträckning bilddiagnostik medan koagulationsfunktionstester var mindre använt. Det fanns även en stor individvariation kring behandlingsstrategi, men generellt verkade nedtrappningen av prednisolon följa rekommendationerna enligt ACVIM:s konsensusartikel. Det gick dock inte att se någon tendens till snabbare nedtrappning av prednisolon i de fall ytterligare immunosuppressivt läkemedel satts in.

Antalet hundar som avlivades av IMHA-relaterade anledningar var hög, framför allt i det initiala sjukdomsstadiet. Dessa hundar tenderade även att vara äldre, ha en lägre hemtokrit och behandlades oftare med endast prednisolon.

Denna studie bidrar förhoppningsvis med ytterligare en pusselbit runt sjukdomen i Sverige genom att ge en överblick av IMHA på UDS mellan år 2018–2024. De resultat som presenteras ligger i många fall i linje med befintlig forskning och tecknar en mångfacetterad sjukdom där det behövs ytterligare forskning för att förstå, och därmed kunna hantera, sjukdomen bättre.

Referenser

- Allison, A.C. & Eugui, E.M. (2000). Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 47 (2), 85–118. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00188-0)
- Assenmacher, T.D., Jutkowitz, L.A., Koenigshof, A.M., Lucidi, C. de A. & Scott, M.A. (2019). Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255 (3), 366–376. <https://doi.org/10.2460/javma.255.3.366>
- Balch, A. & Mackin, A. (2007). Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compendium (Yardley, PA)*, 29 (4), 217–225
- Borchert, C., Herman, A., Roth, M., Brooks, A.C. & Friedenberg, S.G. (2020). RNA sequencing of whole blood in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) reveals novel insights into disease pathogenesis. *PLoS ONE*, 15 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240975>
- Brunori, L. & Romero-Fernandez, N. (2021). Immune-mediated haemolytic anaemia, part 1: pathophysiology and diagnosis. *Companion Animal*, 26 (4), 1–11. <https://doi.org/10.12968/coan.2020.0072>
- Burgess, K., Moore, A., Rand, W. & Cotter, S.M. (2000). Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14 (4), 456–462. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb02256.x>
- Carr, A.P., Panciera, D.L. & Kidd, L. (2002). Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: A retrospective study of 72 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (5), 504–509. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02378.x>
- Chirek, A., Silaghi, C., Pfister, K. & Kohn, B. (2018). Granulocytic anaplasmosis in 63 dogs: clinical signs, laboratory results, therapy and course of disease. *Journal of Small Animal Practice*, 59 (2), 112–120. <https://doi.org/10.1111/jsap.12787>
- Dowling, S.R., Webb, J., Foster, J.D., Ginn, J., Foy, D.S. & Trepanier, L.A. (2016). Opportunistic fungal infections in dogs treated with ciclosporin and glucocorticoids: eight cases. *Journal of Small Animal Practice*, 57 (2), 105–109. <https://doi.org/10.1111/jsap.12367>
- Duclos, A.A., Bailén, E.L., Barr, K., Le Boedec, K. & Cuq, B. (2024). Clinical presentation, outcome and prognostic factors in dogs with immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective single-centre study of 104 cases in Ireland (2002–2020). *Irish Veterinary Journal*, 77 (16). <https://doi.org/10.1186/s13620-024-00277-w>
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C. & Côté, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8. uppl. Elsevier.

- Fenty, R.K., deLaforcade, A.M., Shaw, S.E. & O'Toole, T.E. (2011). Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238 (4), 463–467. <https://doi.org/10.2460/javma.238.4.463>
- Garden, O.A., Kidd, L., Mexas, A.M., Chang, Y., Jeffery, U., Blois, S.L., Fogle, J.E., MacNeill, A.L., Lubas, G., Birkenheuer, A., Buoncompagni, S., Dandrieux, J.R.S., Di Loria, A., Fellman, C.L., Glanemann, B., Goggs, R., Granick, J.L., LeVine, D.N., Sharp, C.R., Smith-Carr, S., Swann, J.W. & Szlodovits, B. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33 (2), 313–334. <https://doi.org/10.1111/jvim.15441>
- Goggs, R., Dennis, S.G., Di Bella, A., Humm, K.R., McLauchlan, G., Mooney, C., Ridyad, A., Tappin, S., Walker, D., Warman, S., Whitley, N.T., Brodbelt, D.C. & Chan, D.L. (2015). Predicting outcome in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: Results of a multicenter case registry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (6), 1603–1610. <https://doi.org/10.1111/jvim.13642>
- Grundy, S.A. & Barton, C. (2001). Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (4), 543–546. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.543>
- Guadarrama-Olhovich, M., Garcia Ortuno, L.E., Ruiz Remolina, J.A., Lopez Buitrago, C., Ramirez Lezama, J. & Bouda, J. (2013). Acute pancreatitis, azotaemia, cholestasis and haemolytic anaemia in a dog: a case report. *Veterinárni Medicína*, 58 (1), 44–49. <https://doi.org/10.17221/6657-VETMED>
- Harkin, K.R., Hicks, J.A. & Wilkerson, M.J. (2012). Erythrocyte-bound immunoglobulin isotypes in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 54 cases (2001–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241 (2), 227–232. <https://doi.org/10.2460/javma.241.2.227>
- Hoh, C.M., Smith, S.A., McMichael, M.A. & Byron, J.K. (2011). Evaluation of effects of low-dose aspirin administration on urinary thromboxane metabolites in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72 (8), 1038–1045. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.8.1038>
- Jackson, M.L. & Kruth, S.A. (1985). Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in the dog: A retrospective study of 55 cases diagnosed from 1979 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *The Canadian Veterinary Journal*, 26 (8), 245–250
- Löwhagen, G.-B. & Lindstedt, G. (2000). Benmärgshämning efter azatioprin. *Läkartidningen*, 97 (5), 458–462
- MacNeill, A.L. (2020). Diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia – What tests are best? *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 33 (7), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.asams.2020.07.001>

- McCullough, S. (2003). Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33 (6), 1295–1315. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.08.003>
- McManus, P.M. & Craig, L.E. (2001). Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (8), 1308–1313. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1308>
- Miller, S.A., Hohenhaus, A.E. & Hale, A.S. (2004). Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224 (2), 232–235. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.232>
- Molin, M. (2017). Immunmedierad hemolytisk anemi hos hund. *Svensk Veterinärtidning*, (3), 11–16
- Nelson, R.W. & Couto, C.G. (2019). *Small Animal Internal Medicine*. 6. uppl. Elsevier.
- Oberbauer, A.M., Belanger, J.M. & Famula, T.R. (2019). A review of the impact of neuter status on expression of inherited conditions in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 397. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00397>
- Palin, R. (2021). Canine immune-mediated haemolytic anaemia part 1: presentation, diagnosis and treatment. *The Veterinary Nurse*, 12 (7), 318–322. <https://doi.org/10.12968/vetn.2021.12.7.318>
- Piek, C. j., Junius, G., Dekker, A., Schrauwen, E., Slappendel, R. j. & Teske, E. (2008). Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: Treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (2), 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0060.x>
- Piek, C.J., van Spil, W.E., Junius, G. & Dekker, A. (2011). Lack of evidence of a beneficial effect of azathioprine in dogs treated with prednisolone for idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective cohort study. *BMC Veterinary Research*, 7 (15). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-7-15>
- Reimer, M.E., Troy, G.C. & Warnick, L.D. (1999). Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35 (5), 384–391. <https://doi.org/10.5326/15473317-35-5-384>
- Scott-Moncrieff, J., Treadwell, N., McCullough, S. & Brooks, M. (2001). Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37 (3), 220–227. <https://doi.org/10.5326/15473317-37-3-220>
- Sinnott, V.B. & Otto, C.M. (2009). Use of thromboelastography in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 39 cases (2000–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19 (5), 484–488. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00455.x>
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. uppl. Scandinavian Veterinary Press.

- Swann, J.W., Garden, O.A., Fellman, C.L., Glanemann, B., Goggs, R., LeVine, D.N., Mackin, A.J. & Whitley, N.T. (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33 (3), 1141–1172. <https://doi.org/10.1111/jvim.15463>
- Tsang, M. & Parikh, S.A. (2017). A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 12 (1), 29–38. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0366-1>
- Wang, A., Smith, J.R. & Creevy, K.E. (2013). Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *Journal of Small Animal Practice*, 54 (8), 399–404. <https://doi.org/10.1111/jsap.12107>
- Wardrop, K.J. (2005). The Coombs' test in veterinary medicine: past, present, future. *Veterinary Clinical Pathology*, 34 (4), 325–334. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00057.x>
- Weinkle, T.K., Center, S.A., Randolph, J.F., Warner, K.L., Barr, S.C. & Erb, H.N. (2005). Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226 (11), 1869–1880. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1869>
- Whittemore, J.C., Mooney, A.P., Price, J.M. & Thomason, J. (2019). Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from aspirin, prednisone, or combination treatment in healthy research dogs: A double-blind randomized trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33 (5), 1977–1987. <https://doi.org/10.1111/jvim.15577>
- Wongsaengchan, C. & McKeegan, D.E. (2019). The views of the UK public towards routine neutering of dogs and cats. *Animals*, 9 (4). <https://doi.org/10.3390/ani9040138>
- Zachary, J.F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. uppl. Elsevier.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Detta examensarbete behandlar sjukdomen immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) hos hund. IMHA karakteriseras av att individens egna immunförsvar attackerar kroppens röda blodkroppar och destruerar dessa. Detta resulterar i en blodbrist, som ofta kan uppkomma plötsligt, med symtom som trötthet och blekhet. Sjukdomen är en relativt vanlig orsak till blodbrist hos hund men också en allvarlig sådan då sjukdomen är associerad med en hög dödlighet. Det finns även andra faktorer som gör sjukdomen till en klinisk utmaning, bland annat att det idag varken finns specifika kriterier för vad som ska ingå för att ställa diagnosen IMHA eller en specifik diagnostisk metod som anses vara den bästa eller mest pålitliga. Därtill finns det även olika sätt att behandla sjukdomen, där forskningen är oense kring vilken strategi som faktiskt är den bästa.

Syftet med studien var att få en överblick av IMHA på Universitetsdjursjukhuset i Uppsala mellan år 2018–2024. Målsättningen var även att bidra med nya data samt undersöka hur resultaten i detta examensarbete förhåller sig till den redan befintliga forskningen. Mer ingående undersöktes det om och i så fall vilka grupper av hundar som insjuknade mer frekvent i IMHA, vilka kliniska parametrar de presenterade vid ankomst, vilka diagnostiska metoder och behandlingsstrategier som användes samt hur överlevnadsstatistiken såg ut. För att uppnå detta utfördes en bakåtblickande journalgranskning där information som anamnestiska uppgifter, kliniska tecken, blodvärden, diagnostik, behandling och överlevnad/dödlighet samlades in från totalt 36 hundar diagnostiserade med IMHA, som någon gång besökt UDS under åren 2018–2024.

Av resultatet framgick det att IMHA kan drabba olika raser, åldrar och kön. I detta arbete var det fler tikar än hanar som diagnostiserades med IMHA, och 74 % av tikarna var okastrerade. Påverkat allmäntillstånd, ovilja att äta och bleka slemhinnor var de tre vanligaste kliniska tecknen hos hundarna och många visade även måttlig/kraftig blodbrist vid ankomst till veterinärklinik.

De flesta veterinärer använde sig av samma typ av diagnostik för att diagnostisera IMHA medan val, dosering och nedtrappning av behandling skiljde sig kraftigt mellan olika patienter. Ett förvånande resultat var även att det inte gick att se en tendens till en snabbare behandlingsnedtrappning för de hundar som behandlades med två olika immunreglerande läkemedel jämfört med endast ett.

Antalet hundar som avlivades av IMHA-relaterade anledningar var hög, framför allt i det initiala sjukdomsstadiet. Dessa hundar tenderade även att vara äldre, ha en kraftigare blodbrist vid ankomst samt behandlades oftare med endast ett immunosuppressivt läkemedel.

Flera resultat i detta arbete ligger i linje med tidigare forskning. I de fall där motstridiga resultat förekommit har det i stället gjorts försök till att lyfta olika perspektiv och ge förslag till ny forskning. Även om storleken på studiepopulationen försvårar att resultaten kan extrapoleras till populationen IMHA-diagnostiserade hundar i Sverige, är förhoppningen att studien ska kunna bidra med värdefull information, nya data och ytterligare en pusselbit runt sjukdomen.

Tack

Jag vill rikta ett stort tack till min handledare Helene Hamlin och biträdande handledare Malin Nilsson för värdefull vägledning och betydelsefull feedback. Jag vill även tacka Inger Lilliehöök för all hjälp kring Klinisk kemiska laboratoriets rutiner samt för tips längst vägen. Sist men inte minst vill jag även varmt tacka mina nära och kära för korrekturläsning och stöttning under denna period.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU kan publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver i sådana fall godkänna publiceringen. I samband med att du godkänner publicering kommer SLU även att behandla dina personuppgifter (namn) för att göra arbetet sökbart på internet. Du kan närsomhelst återkalla ditt godkännande genom att kontakta biblioteket.

Även om du väljer att inte publicera arbetet eller återkallar ditt godkännande så kommer det arkiveras digitalt enligt arkivlagstiftningen.

Du hittar länkar till SLU:s publiceringsavtal och SLU:s behandling av personuppgifter och dina rättigheter på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>

JA, jag har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgiftsbehandling som sker i samband med detta

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