

Tidlig diagnosticering af nyrelidelse hos hund

**Fagdyrlæge hovedopgave
2005**

**Lone Fjord Høegh
Maribo Dyrehospital**

Sammendrag

Tilfældigt udtagne hunde på Maribo Dyrehospital fik målt indholdet af albumin i urinen med Heskas E.R.D. Health Screen Test for microalbumin. 14 hunde med resultater fra negativt til meget højt positivt albumin indhold gennemførte en nyudviklet creatinin clearance test, Plasma Exogen Creatinin Clearance Test, til bestemmelse af nyrenes glomerulære filtrationsrate. Målet var at validere microalbumintesten til diagnosticering af tidlige stadier af nyrelidelse hos hund, samt at vurdere creatinin clearance testens anvendelighed i klinisk praksis.

Undersøgelsen viste at der er en statistisk signifikant sammenhæng mellem høje værdier af albumin i urinen og lave værdier af den glomerulære filtrationsrate.

Begge tests har deres berettigelse i klinisk praksis og vil sammen med andre undersøgelser, gøre dyrlæger i stand til at diagnosticere langt flere hunde med tidlige stadier af nyrelidelser, end det hidtil har været muligt.

Indledning

Baggrunden for at undersøge E.R.D. Health Screen Testen for microalbumin (MA-test) er den blandede og ikke specielt positive modtagelse som denne test har fået i Danmark. I andre lande opfattes testen som et godt nyt redskab, som der blot kræves mere viden om¹.

Plasma Exogen Creatinin Clearance Test (PECCT-test) er endnu ikke introduceret i Danmark.

Værdier for nyrenes glomerulære filtrations rate (GFR) der opnås med denne test er valideret til at være golden standard på niveau med inulin clearance, endogen creatinin clearance og iothalamate clearance^{2,3,4}.

Testen er udviklet i år 2002 til hunde, men data tyder på at den også er brugbar til katte³. Selve udførelsen af testen gennemgås under patientundersøgelsen.

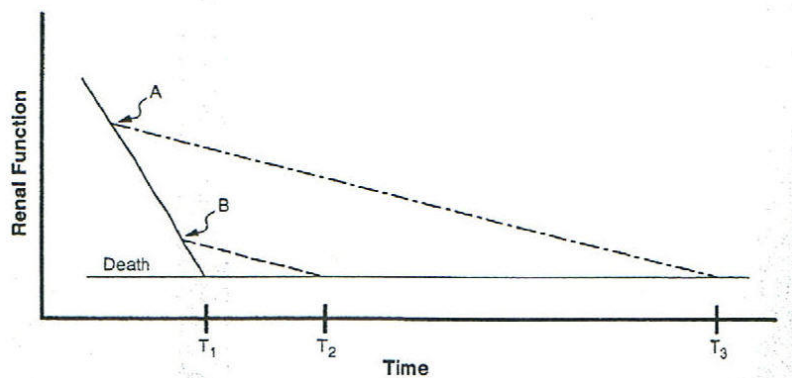
Denne opgave er en god anledning til at bruge PECCT-testen til validering af MA-testen, samt at afprøve testens anvendelighed i en almindelig travl praksis. MA-testen laves på urin og er udført på 5 minutter, PECCT-testen kræver indlæggelse 1 dag.

Clearance tests til bestemmelse af GFR, der er det ultimative mål for nyrefunktionen, har været kendt og brugt i mange år. Stoffer som inulin, creatinin, inositol, iohexol iothalamate og radioaktive forbindelser bliver brugt til både urin og plasma clearance, men næsten kun til forskningsmæssig brug, da de kræver meget personale, permanent kateterisation, mange ml blod, besværlige tests der kræver omgang med radioaktive stoffer mm^{2,3,5}.

Nyrerne er et organ med en enorm reservekapacitet, først når 75 % af vævet ikke mere fungerer vil der komme tegn på begyndende azotæmi^{3,6,7,8}. Hver nyre består af ca. 415.000 nefroner, der filtrerer det totale blodvolumen hver 30`te minut. Derved bliver nyrene udsat for en mængde potentielt skadelige stoffer eller tilstande f.eks. antigen-antistof komplekser, toksiner, bakterier, hypertension mm. Når mange nefroner er ødelagte kompenserer hver enkelt tilbageværende nefron ved at hypertrofieres^{5,9}.

Med de hidtidige, i praksis tilgængelige, muligheder for undersøgelse af nyrenes kapacitet er mange hunde med nyrelidelse blevet diagnosticeret meget sent i sygdomsforløbet, typisk først når blodets urea og creatinin værdier er blevet forhøjede og en stor del af nyrenes kapacitet er forsvundet.

Målet med den tidlige diagnosticering er at bremse eller forsinke nyrelidelsens udvikling. Jo tidligere i forløbet diagnosen, nedsat nyrefunktion, stilles, des bedre muligheder har dyret for at få et godt og langt liv¹⁰, se figur 1. Helbrede kan man sjældent.



Figur 1. Overlevelse i forhold til diagnosticerings tidspunkt. A er tidlig og B sen diagnosticering^{10,11}.

International Renal Interest Society (IRIS) er en verdensomspændende sammenslutning af veterinære nefrologer, der udveksler forskningsresultater og arbejder med at oplyse om diagnosticeringen og behandlingen af nyrelidelser. For nylig er nyrelidelser hos både hunde og katte blevet inddelt i 4 stadier efter deres plasma creatinin (p-creatinin) værdier, se tabel 1.

Tabel 1. De 4 stadier af nyrelidelse³.

Table 2.1 – International Renal Interest Society (IRIS) classification of stages of renal disease and renal failure in dogs and cats

| Stages of canine renal disease and failure | I | II | III | IV |
|--|-------|------------|------------|-------|
| Plasma creatinine concentration | | | | |
| μmol/L | < 125 | 125 to 180 | 181 to 440 | >440 |
| mg/dL | < 1.4 | 1.4 to 2.0 | 2.1 to 5.0 | > 5.0 |

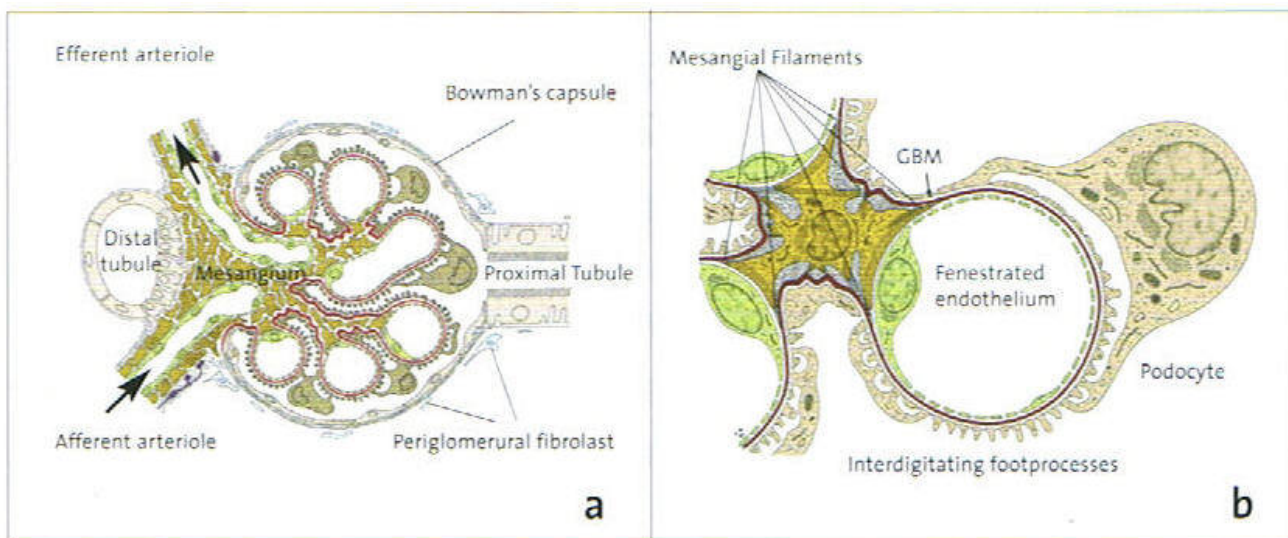
Symptomerne på nyrelidelse hos hund er mange, de mest almindelige er polyuri, polydipsi, anorexi, vægttab, dårlig trivsel og lethargi. Symptomer som stomatit og dehydrering kommer først i slutstadiet, stadiet 4^{3,4}.

I det følgende gennemgås nogle forhold som er af betydning for forståelsen af nyrelidelse.

Protein

Filteret i glomerulus består af kapillærets fenestrerede endothel, en negativt ladet glomerulær basal membran, der frastøder negativt ladet albumin og det tubulære epithels podocytter, med spalter imellem^{5,8,12}, se figur 2 side 3.

Vand, elektrolytter, urea og creatinin mm. passerer frit, mens større molekyler under normale omstændigheder ikke forlader plasma. Små proteiner med en molekylærvægt på < 7000-15.000 dalton og størrelser på under 34nm, passerer også frit og fjernes igen fra ultrafiltratet, idet de pinocyteres og nedbrydes til aminosyrer af de tubulære celler i de proximale tubuli contorti^{1,8,12,13}. Albumin er et lille plasmaprotein med en molekylærvægt på 69.000 dalton, og en diameter på 36 nm, tæt på hvad der kan filtreres. Yderligere findes albumin i stor mængde i plasma på 0,5 mmol/l og kan ikke nedbrydes ved de samme tubulære processer som mindre proteiner. Albuminfraktionen bliver altså under normale omstændigheder i plasma under blodets passage af glomerulus.



Figur 2. Skematisk billede af normal glomerulus¹⁴. GBM: glomerulær basal membran

Små ødelæggelser i glomeruli øger permeabiliteten og bevirker et forhøjet indhold af protein i urinen, først og fremmest albumin. Albuminuri kan være tegn på sygdom i den glomerulære basal membran (den selektive permeabilitet for albumin nedsættes), lidelser i den proximale tubuli eller på forhøjet blodtryk, hvor filtrationspresset i glomerulus øges og bevirker lækage af albumin, eller kombinationer heraf, samt mange andre sygdomme⁸. Kraftig motion, feber, kramper, stress, ekstreme varme og kulde forhold, inaktivitet (i bur) mm., kan bevirke forbigående albuminuri^{3,5}.

Alle hunde, især hanhunde, har lidt protein i urinen. Proteinuri refererer til et overskud af protein i urinen. Dette kan være af prerenal, renal eller postrenal oprindelse^{1,3,5,10}. Det er vigtigt at kunne differentiere herimellem. **Urinsediment undersøgelse** er af afgørende betydning herfor⁵.

Urinsediment, fra urin udtaget ved cystocentese, eliminerer indhold fra de nedre urinveje. Erythrocytter heri stammer fra enten blære, nyrer eller fra selve cystocentesen. Mange hvide blodlegemer og bakterier i sedimentet kan være tegn på både cystitis og nefritis. I sedimentet kan findes cylindriske udstøbninger af nyretubuli kaldet "casts". Disse består hovedsageligt af mucoprotein. Granulære og hyaline casts er de mest almindelige. Nogle få casts er normalt, men mange casts, kaldet cylinduri, er tegn på nyrelidelse. Fund af hvide blodlegemer og casts i størrelsesordenen 1-2 pr high power field (400*forstørrelse dvs. 40 linsen), i moderat koncentreret urin, er normalt³.

Man skal være opmærksom på at i alkalisk urin, urin der er rystet meget eller urin der er blevet opbevaret i nogle timer inden undersøgelse, kan cylindrene opløse sig³.

Har man en urinprøve udtaget ved spontan opsamling fra midtstrømmen, med masser af protein, men intet protein i cystocentese urinen, da ligger problemet i de nedre urinveje, prostata, præputium, vagina eller uterus og der er tale om postrenal proteinuri. Er der meget protein i cystocentese urin ligger problemet i enten i blære, nyrer, ureteres eller er prærenalt betinget og sedimentundersøgelsen har stor betydning. Finder man hverken bakterier, erythrocytter, hvide blodlegemer, casts eller andet i dette sedimentet, er proteinurien sandsynligvis prærenalt betinget.

Prærenal proteinuri er ikke så ofte forekommende, men fremkommer ved, at der produceres mange små proteiner, der kan filtreres over glomeruli, hvorved resorptionskapaciteten i de proximale tubuli overskrides. Eksempler herpå er Bence Jones proteiner fra neoplastiske celler samt tilstande med stort hæmoglobin indhold i blodet⁵.

Renal proteinuri er oftest forårsaget af glomerulære lidelser, men renal proteinuri, med normoglycæmisk glycosuri og unormalt stort tab af elektrolytter i urinen er oftest tegn på unormal tubulær resorption og ikke på glomerulære skader⁵. Tubulær sekretion af Tamm Horsfall-protein kan ligeledes bidrage til renal proteinuri⁸. Interstitielt forårsaget renal proteinuri ses ved pyelonefritis og renale tumores¹.

Konventionelle urinstiks kan give falske resultater ved meget tynd, meget koncentreret, alkalisk eller sur urin, samt i urin der er kontamineret med kvarternære ammonium ioner^{3,5,15}. Normalt koncentreret hunde og katte urin vil ofte vise spor eller +1 for protein, idet stiksene er lavet til humant brug, hvor urinen normalt ikke er så koncentreret¹⁰. Ved brug af konventionelle stiks skal en reaktion for protein tillægges større betydning jo lavere urinenes specifikke vægtfylde (USG) er, mens MA testen og testen for urin protein creatinin ratio (UPC) ikke påvirkes af USG. UPC testen har en væsentlig højere sensitivitet og specificitet end konventionelle stiks og er dermed noget sikrere. UPC testen måler på alle typer protein og kan måle på indhold > 5 mg/dl¹⁶. MA-testen er positiv allerede ved albuminindhold > 1 mg /dl og har meget høj sensitivitet og specificitet, se side 7.

Proteinuri kan være forbigående, eller mere interessant, persisterende. Betydningen af protein i urinen afhænger af mængden, om det er persisterende, hvad årsagen er, samt hvilken type af protein der er tale om. Den forbigående proteinuri kan, jf. ovennævnte ses efter hård motion, feber, stress, kramper, nedsat aktivitet, megen varme eller kulde^{3,5}.

Ved positiv MA test anbefales det at teste flere gange, med et ikke særlig veldefineret mellemrum, 2-4 uger^{1,15} for at se om albuminurien er persisterende, såfremt hunden ikke er dårlig.

Proteinuri er vigtig ikke bare som indikator for andre lidelser, men proteinet er muligvis i sig selv nyrebeskadigende, men dette er ikke helt klarlagt^{13,14}.

Urinens specifikke vægtfylde

USG skal ALTID måles med refraktometer, idet stiksværdierne er lavet til humant brug og er upålidelige. USG er meget vigtig, da nyrenes evne til at koncentrere urinen falder når $>50-67$ % af nefronerne er gået tabt. Der opstår polyuri og sekundært polydipsi, mens azotæmi først kan erkendes når >75 % af nefronerne er gået tabt⁴. Undersøgelse af USG er en hurtig og meget informativ undersøgelse.

Generelt kan man udelukke nyrelidelse, hvis USG er $\leq 1,008$ eller $\geq 1,035$, idet begge koncentrationer vidner om at nyrerne evner at gøre ultrafiltratet hypo- og hypertont. Der er dog stor variation indenfor normal USG, både fra dag til dag og prøve til prøve, afhængig af hydreringsstatus og fodring. Hos en sund hund med normal nyrefunktion og normal væskebalance kan USG variere mellem 1,015-1,045 (i yderst sjældne tilfælde mellem 1,001-1,075)⁴. En hund med USG i området 1,008-1,029 ledsaget af azotæmi, proteinuri, og evt. dehydrering samt urinsediment med tubulære casts, erythrocytter og leucyter skal stærkt mistænkes for nyrelidelse^{3,9,17}.

Det er mest fordelagtigt at undersøge morgenurin, da det er mest koncentreret. I tilfælde med dehydrerede dyr, hvor man har mistanke om nyrelidelse, er det mest informativt at få en urinprøve før væsketerapi iværksættes⁸.

Creatinin

Creatinin dannes med konstant hastighed, dels ved en irreversibel omdannelse af creatin og creatinfosfat der hovedsageligt findes i kroppens muskler, og dels via tilførsel med foder.

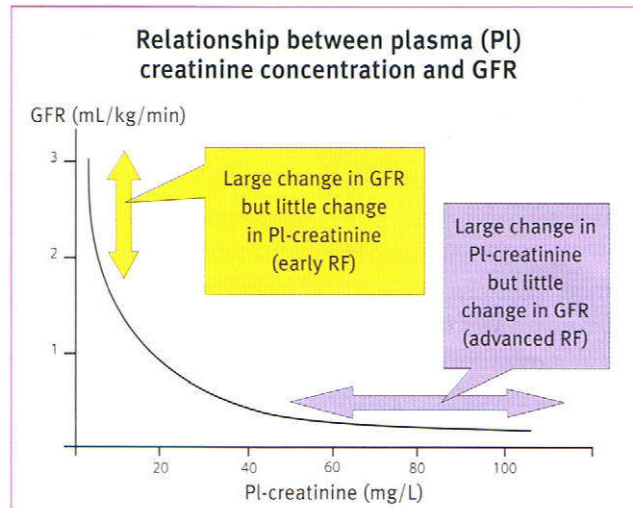
Creatinin i plasma filtreres frit over glomeruli, så koncentrationen i ultrafiltratet er den samme som i plasma. Creatinin reabsorberes ikke i de proximale tubuli. Hunde (handyr) har en ganske lille tubulær sekretion af creatinin, samt en lille sekretion til tarmkanalen, men begge dele er uden betydning for serumkoncentrationen af creatinin og har ingen indflydelse på creatinin clearance tests^{2,3,6,7}.

Hvis man måler creatinin vha. en Reflotron sker det ved en enzymatisk omdannelse af creatinin til H_2O_2 , som ved reaktion med et reduceret imidazol derivat, danner en blå farve hvorpå der måles. Denne metode er upåvirkelig af eksterne faktorer, bortset fra serum bilirubin koncentrationer over 50 $\mu\text{mol/l}$ ¹⁸. I mange apparater bruges Jaffe's reaktion, hvor der måles på et chromogen som dannes ved en reaktion mellem picrat og creatinin ved alkalisk pH. Picrat ionen kan reagere med noncreatine chromogener som bilirubin, lipider og acetoneacetat og give negativ bias, samt med acetone, cephalosporiner og glucose og give positiv bias^{3,4,6}. Jo mere creatinin der er i blodet, des mindre er risikoen for interferens fra disse stoffer.

Andre forhold som kan bevirke falsk forhøjet p-creatinin, er hvis dyret har en stor muskelfylde, eller har spist et stort måltid af især kogt kød og ikke fastet i 12 timer herefter^{3,6}. Ved kogning af kød omdannes 20-65 % af creatinen til creatinin, der direkte kan optages^{3,4}.

Creatinin er en bedre markør for nyrelidelse end urea, men er dog også påvirkelig af mange faktorer og ikke ideel³. Helt essentielt er det at p-creatinin også først stiger når $> 75\%$ af nefronerne er gået tabt³. Creatinin er udmærket til at kontrollere en nyrepatient med og bør vælges frem for urea.

Forholdet mellem p-creatinin og GFR er curvilinear, hvilket vil sige, at i tidlige stadier af nyrelidelse stiger p-creatinin værdien ikke ret meget, mens GFR daler. I de sene stadier stiger p-creatinin drastisk, i takt med sygdommens udvikling, mens GFR ikke ændres meget^{4,6}, se figur 3 side 6.



Figur 3. Forholdet mellem p-creatinin og GFR⁴. RF: nyreslidelse .

Urea

Urea syntetiseres i leveren, som slutprodukt i det hepatiske kredsløb. Urea passerer frit over glomeruli til ultrafiltratet og på vejen gennem nyretubuli kan det i visse segmenter passere ind og ud af tubuli¹².

Mængden af urea i kroppen er stærkt afhængig af protein optagelsen, så blodprøver bør ikke vurderes før efter 12 timers faste, og så bør man stadig have in mente, hvad hunden har spist. Gastrointestinal blødning, katabolisme af egne kropsreserver, dehydrering, brandsår, feber, sult samt medicinering med tetracyklin og glycocorticoider er alle faktorer som kan øge blodets indhold af urea, uden at GFR er påvirket^{3,4,12}.

Blodets indhold af urea kan også være nedsat uden at GFR er påvirket, dette ses ved tilstande som svær leverlidelse, fodring med lav proteinholdige diæter samt polyuri. Polyurien kan både være årsag til lavt ureaindhold i blodet pga. udvaskning, men kan også opstå pga. mangel på urea i nyrenes medullære interstitie, idet urea bidrager med ca. 1/3 til den medullære hypertonicitet^{8,9,12}. Urea er ikke nogen ideel markør for nyrelidelse, især fordi mindst 75 % af nefronerne skal være gået tabt før blodets indhold øges og der opstår azotæmi³. Værdien er således endnu mere påvirkelig af andre omstændigheder end creatinin.

Glomerulær Filtrations Rate

GFR defineres som den mængde blod, nyrene renser fuldstændig for et stof, pr minut. Enheden er ml/kg legemsvægt/min¹⁹. GFR afhænger af det totale antal tilbageværende nefroner, trykgradienten i glomerulus og permeabiliteten af den glomerulære membran⁸.

Rammerne for normal GFR er meget varierende fra 2,0-4,5³ til 2,5-4,0¹⁷ til 3,5-4,5¹². GFR under 2,5 er i denne undersøgelse defineret som værende for lav.

Cystatin C

Plasma Cystatin C skal også nævnes, da dette protein har været diskuteret lidt de seneste år. Forhøjet Cystatin C er humant en tidlig markør for nyrelidelse.

Cystatin C er et lille protein, der syntetiseres af alle kerneholdige celler. Det diffunderer over i plasma, udskilles udelukkende ved glomerulær filtration, reabsorberes af celler i den proximale tubulus og inaktiveres der. Humant har plasma Cystatin C vist sig at være en tidligere markør for nyrelidelse end p-creatinin, uafhængigt af alder og køn. Hos hunde kan måling foretages med de samme reagenser som bruges humant. Indtil dato er det dog ikke sandsynliggjort at værdien hos hunde har nogen fordele frem for p-creatinin til tidlig diagnosticering¹⁷.

Materialer og metoder

E.R.D.-Health Screen™ Canine Urin Test for microalbumin (MA-test).

Testen måler koncentrationen af albumin i urinen ved en immunoassay metode, hvor der bruges et monoclonalt antistof specifikt for canine albumin. Testen er semikvantitativ.

Microalbumin skal forstås i betydningen små mængder af proteinet albumin. Testen er meget følsom, lavt positivt testresultat =1 mg/dl, mens meget højt positivt testresultat ≥ 30 mg/dl. Traditionelle stiks til urin er langt mindre følsomme og måler først spor af protein fra 30 mg/dl^{1,15,16}.

Fra Heska opgives at specificiteten for Canine MA test er >99 % og sensitiviteten er 95 % for albumin koncentrationer > 2 mg/dl.

Urina er hos alle patienter opnået ved opsamling af spontant afsat urin i sterile glas.

Testen tager højde for USG, men kan ikke bruges, hvis der er synligt blod i urinen.

I denne undersøgelse ses udelukkende på resultatet af MA-testen i forhold til GFR altså en direkte validering af MA-testen til diagnosticering af nyrelidelse. Der er ikke lavet gentagne MA-tests, målt blodtryk undersøgt for andre sygdomme osv.

Patientundersøgelse og PECCT test.

Urina fra tilfældige patienter i klinikken blev underkastet en MA-test. Ejerne blev informeret om undersøgelsen og 14 cases med MA værdier, der fordelte sig fra negativ til meget høj positiv, fik tilbudt at gennemføre en PECCT test.

Urina blev på alle patienter undersøgt med urinstiks, Urilux. USG blev bestemt med refraktometer. Alle urinprøver blev dyrket på blodagar og ved vækst, blev der iværksat resistensbestemmelse. Sedimentation og undersøgelse af sedimentet blev ligeledes udført på alle prøver.

Urina blev for alle hundes vedkommende opnået fra spontant afsat urin, så vidt muligt af midtstrømmen. Denne metode blev valgt dels for at undgå at kateterisere, eller foretage cystosentese på mange hunde, med den risiko for infektion og blodtilblanding dette kunne medføre, dels for at bruge urinprøver som vi oftest får dem præsenteret i hverdagen.

Forud for PECCT testen blev ejerne bedt om at faste deres hund i 12 timer, dog med fri adgang til vand. Det var vigtigt at ingen patienter var dehydrerede eller utilpasse. Hundene måtte ikke spise i løbet af dagen, men skulle under hele undersøgelsen have fri adgang til vand. Ejerne afleverede hundene kl. 08.15 og kunne afhente igen kl.16.15.

Ved ankomsten blev hundene vejede. Små hunde skulle vejes præcist med 1 decimal, da en for stor skønnet vægt kunne bevirke en underestimeret GFR³. En tidligere vejning kunne altså ikke benyttes. Store hunde på >25 kg blev vejede i antal kg.

Creatinen var i formuleringen 1200 mg anhydrat creatinin i hvert glas. Dette blev opløst i 30 ml sterilt 0,9 % NaCl ved stuetemperatur, dvs. koncentrationen blev 40 mg creatinin/ml. Hver gang var det nødvendigt at sætte glasset i varmt vandbad for at opløse resterende krystaller.

Patienterne fik indført venekateter og en 0-blodprøve blev udtaget, inden indsprøjtning af ca. 40 mg creatinin pr kg hund. Indsprøjtningen skulle foregå uden stop³. Det var vigtigt at kende det præcise antal mg creatinin, der blev injiceret. Efter indsprøjtningen blev venekateteret skyllet med sterilt vand, stopuret startet og kateteret fjernet. Blodprøverne kunne udtages i ustabiliserede glas, så der måltes på fuldblod eller serum, eller i glas med antikoagulantia. I denne undersøgelse blev heparin valgt. Det var det vigtigt at benytte samme type blodprøveglas gennem hele undersøgelsen³.

I løbet af dagen blev der udtaget 6 blodprøver, 1 ml pr prøve var tilstrækkeligt. Sidste blodprøve blev udtaget lige inden hunden gik hjem, jo længere tid der blev målt over des større sikkerhed³. Ved hver blodprøvetagning blev det eksakte minuttal, f.eks. 10 min., 57 min., 105 min. noteret. Minuttallet var vigtigere end lige hvornår prøven blev taget.

Creatinin målingerne blev lavet i eget laboratorium, på Reflotron apparat. GFR blev udregnet v.hj.a. softwaren Creatinin Clearance Calculator fra Royal Canin, jf. bilag 1, 2 og 3, men kunne også udregnes med lommeregner³.

Hvis en enkelt værdi lå meget langt fra den udregnede kurve blev minuttallet eftersat igen (kunne være indtastet forkert), ligesom creatinin indholdet i blodprøven evt. blev målt igen, og ny beregning udført. Hvis værdien igen faldt udenfor, burde denne måling udelades⁵, dette var dog aldrig tilfældet. Alle analyser blev udført af mig selv for at mindske variationen.

Alle resultater blev opført i Excel regneark, hvorefter der blev regnet på eventuelle sammenhænge ved hjælp af korrelationskoefficienter R og χ^2 test. Regneprogrammerne Excel og Statcalk blev brugt.

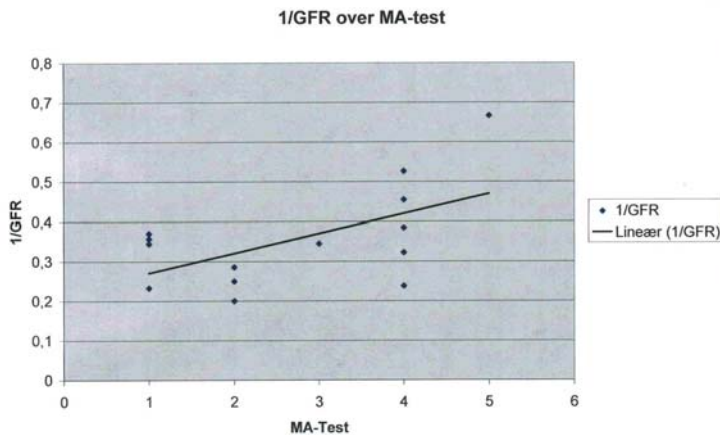
Resultater

Resultaterne blev opført i Excel regneark, bilag nr. 4. I regnearket blev MA-test resultaterne transformeret til numeriske værdier således: negativ=1, lav positiv=2, positiv=3, høj positiv=4, meget høj positiv=5. MA-testen blev kategoriseret som negativ ved værdierne 1-2 og som positiv ved værdierne 3-5. MA-test resultaterne fordelte sig med 7 positive og 7 negative.

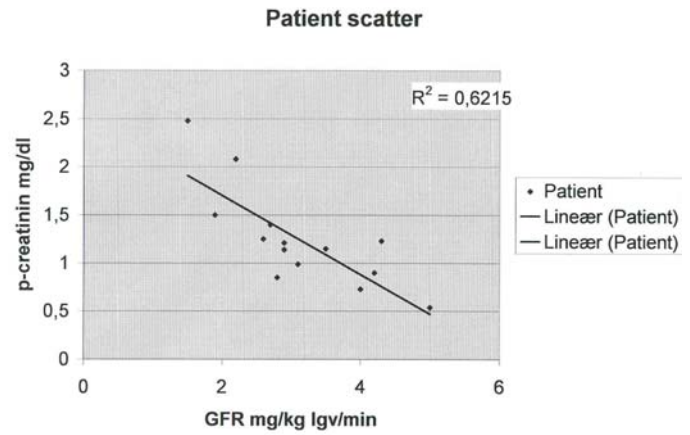
Data blev indsat i en 2*2 tabel, se bilag 6. Herved kunne χ^2 v.hj.a. programmet Statcalk, udregnes til 3,28, dvs. under 3,84 og hermed var der ikke signifikant sammenhæng mellem GFR og MA-testen.

Jo højere værdi MA-testen antager, des lavere blev GFR forventeligt, derfor indsattes en kolonne med 1/GFR i regnearket. Kurve over sammenhængen ses i figur 4. Ved udregning af korrelationskoefficienten R mellem MA-testen og 1/GFR blev $R=0,5664$, dvs. $P<0,05$. Der var altså signifikant sammenhæng.

Et andet fund i denne undersøgelse, var ifølge resultaterne, en lineær sammenhæng imellem p-creatinin og GFR, med en korrelationskoefficient $R=0,7883$ dvs. $P<0,001$, altså var der høj signifikant sammenhæng mellem creatinin og GFR. Se figur 5 side 9.



Figur 4. Undersøgelsens sammenhæng mellem MA-testen og 1/GFR .



Figur 5. Undersøgelsens sammenhæng mellem GFR og p-creatinin.

Diskussion

Indledningsvis vil jeg påpege nogle praktiske forhold omkring PECCT-testen. Creatinin er endnu ikke på markedet i en veterinær præparation, men det kommer. Yderligere bør creatinin være lettere at opløse, og det ville være praktisk med glas indeholdende forskelligt antal mg, til forskellige størrelser af hunde. Dette ville øge præcisionen af mg creatinin der injiceres.

Humant indgår parametre som køn, alder, kropsbygning og vægt i GFR vurdering, og man er meget længere i arbejdet med at finde tidlige stadier af nyrelidelse¹². Veterinært er der ligeledes behov for en mere detaljeret reference for GFR, der bør indeholde parametre som bl.a. alder, race, vægt, osv. Normalområdet for GFR defineres, som tidligere nævnt meget bredt og forskelligt, dette bør standardiseres. IRIS arbejder på alle ovennævnte problemstillinger.

Den fundne signifikante sammenhæng mellem værdier af MA-testen og 1/GFR mener jeg ikke man kan se bort fra selv på et så forholdsvis lille patientmateriale, altså positive værdier af MA-testen bør stærkt mistænkes for nyrelidelse.

Chi² testen viste at der ingen signifikans var mellem MA testen og GFR, men værdien 3,28 er høj. Patientmaterialet i denne undersøgelse er lille til en chi² test, det kan derfor ikke afvises at der på et større patientmateriale ville være signifikans.

Ud fra den lineære og signifikante sammenhæng fundet mellem p-creatinin og GFR, se fig. 5, kunne man få tanken at det var muligt direkte at aflede GFR fra p-creatinin. Dette skal man efter min mening tage med forbehold pga. den curvelineære sammenhæng, se fig. 3 side 6. Min undersøgelse indeholdt kun 14 patienter og heraf ingen i stadie 4. Større undersøgelser viser at den direkte afledning af GFR fra creatinin ikke er præcis nok^{17,20}.

Der blev på ingen af hundene i denne undersøgelse fundet casts, årsagen var muligvis forkert håndtering, og for lang tids opbevaring af urinprøverne inden undersøgelse.

En hund Rex, se bilag 1, faldt udenfor mængden med høj positiv MA-test og GFR på 4,2. Rex havde cystitis samt let forhudsbetændelse, hvilket sandsynligvis var forklaringen på den høje pos. MA-test.

Hunden Nicky med en høj GFR på 5, se regneark bilag 4, faldt indenfor normale rammer for racen, Cocker Spaniel (endnu ikke publiceret reference fra Hervè Lefebvre, Toulouse, medlem af IRIS).

PECCT-testen definerer GFR i området 1,5 til 4,5 som normalt. Hermed blev en hund som Vinci, se bilag 3, med GFR på 2,2 kategoriseret som normal. Vinci burde muligvis vurderes som havende for lav GFR, selv om softwaren skrev normal. I det pågældende tilfælde ville jeg selv starte nyrediæt, ACE hæmmer og n-3 polyumættede fede syrer^{3,8}.

MA testen er fra flere sider blevet lanceret som en let metode til at finde tidlige stadier af nyrelidelse. Så enkelt er det ikke, men testen har klart en berettigelse. Man skal være meget opmærksom på at udelukke andre lidelser, se evt. bilag 5, lave grundige urin og blodundersøgelser samt gentagne monitoreringer for at checke at proteinurien er persisterende. Persistensen er vigtig, samt om albumin indholdet øges. Nyrelidelse kan udvikle sig med meget forskellig hastighed. Testen kan opfattes som et redskab, der på et tidligt tidspunkt kan hjælpe os med at finde nogle af de mange hunde med begyndende nyreinsufficiens, altså stadie 1 og 2, hvor der endnu ikke er opstået azotæmi. Dette øger muligheden for at monitorere og skride ind med diæter osv. i god tid, hvilket uomtvisteligt er livs forbedrende og forlængende for dyrene¹⁵. Det er helt essentielt at proteinurien bliver grundigt udredt som værende renal.

PECCT testen er også en fin undersøgelse, men den skal ikke bruges på alle dyr med mistanke om nyrelidelse. Tilfælde hvor blod og urinundersøgelser ikke er konklusive, men den kliniske undersøgelse stadig tyder i retning af nyrelidelse, familiær disposition, eller tilfælde hvor man er nødt til at medicinere med et potentielt nyreskadeligt lægemiddel, er klart gode begrundelser^{3,4}. Patienter med stadie 3 eller 4 nyrelidelse, hvor creatinin og urea værdierne er forhøjede er der ingen relevans hverken for MA-test, eller PECCT-test. Her iværksættes forebyggende tiltag og sygdommens udvikling monitoreres med creatinin målinger på blodet.

Når de mere praktiske problemer er på plads, har man i både MA-testen og PECCT-testen nogle udmærkede redskaber som ikke før har været tilgængelige i klinisk praksis. Sammen med godt urin/blod arbejde, er vi nu i stand til at finde langt mere end blot toppen af isbjerget mht. nyrelidelser hos hunde, og gøre noget ved det. Med Scot A. Brown's ord er det isbjerget under vandoverfladen, stadie 1 og 2, vi skal til at finde. Stadie 3 og 4 er til at få øje på.

Der er flere måder at komme til mere præcise diagnoser på, bl.a. røntgen evt. med kontrast, scanning, biopsier mm. Ofte må man dog nøjes med at erkende, at der er nedsat funktion af nyrerne, og iværksætte terapi herefter. En nyrebiopsi er i mange tilfælde diagnostisk og prognostisk konklusiv, men bør ikke udføres uden temmelig tungtvejende grunde, pga. ikke ubetydelig risiko for blødning subkapsulært, peritonitis og spredninger af neoplastiske celler⁸.

I denne undersøgelse indgik UPC testen ikke, ej heller blodtryksmålinger, men begge dele ville være interessante at inddrage i en større undersøgelse. Behandlingsstrategier for nyrelidelser på stadie 1-4 gennemgås ikke her, men emnet er værd at undersøge nærmere.

Konklusion

Overordnet må man sige, at det stadig er en udfordring at stille diagnosen nyrelidelse tidligt. MA-testen er relevant til overvågning af dyr hvor der er mistanke pga. race, familiær disponering, ældre dyr, svage symptomer mm. Testen er meget følsom og et positivt resultat kræver, som tidligere nævnt, grundig udredning. Det kan virke lidt uoverskueligt, men med bedre kendskab til testen, og udredningen, er den et nyttigt redskab, som vi bør tage som et tilbud og blive bedre til at udnytte.

PECCT-testen er en virkelig brugbar nyhed indenfor nyreundersøgelse i almen praksis. Uden risiko, større tids eller personale forbrug, økonomisk belastning osv. kan man i løbet af 1 arbejdsdag finde den ultimative værdi for dyrets nyrefunktion, GFR. Dette har ikke tidligere været muligt andet end i forskningsøjemed.

Den tidlige diagnostik af nyrelidelse er stadig kun i sin vorden, men redskaberne er der, og terapeutisk er der mange muligheder for at medvirke til at flere hunde får en bedre livskvalitet og et længere liv.

Anerkendelser

Til slut vil jeg gerne takke Jakob Lassen, Royal Canin for stor hjælp med at få startet projektet og etablering af værdifuld kontakt til relevante personer mm, Jytte Bjerregård, KVL, for fremskaffelse af creatinin, samt Mette Trige VETXX for sponsorering af MA-tests.

Referenceliste

1. **Brown, S. A.:** The use of microalbuminuria as a screening tool in practice. Stage and management of chronic renal failure. North American veterinary Conference – 2005 Proceedings s.516-517, pp 520-522.
2. **Watson, A.D.J., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Laroute, V., Ferrè, J. P., Braun, J. P., Conchou, F., Toutain, P. L.:** Plasma Exogenous Creatinin Clearance Test in Dogs: Comparison with Other Metods and Proposed Limited Sampling Strategy. J. Vet. Intern. Med. 2002, 16, 22-33.
3. **Watson, D., Lefebvre, H., German, A., Font, A.:** Early Diagnosis of Chronic Renal Failure. Focus Special edition October 2003, 1-56.
4. **Lefebvre, H. P., Brown, J. P., Watson, A. D. J.:** Early diagnosis of chronic renal failure in dogs. Waltham Focus 2005, 15(1), 6-13.
5. **Grauer, G. F.:** Urinary Tract Disorders. I: Nelson, R. W., Guillermo Couto, C.(e). Small Animal Internal Medicin. Third Edition. Mosby, 2003, pp 568-623.
6. **Braun, J. B., Lefebvre, H. P., Watson, A. D. J.:** Creatin in the Dog: A Review. Vet Clin Pathol 2003, 32(4), 162-179.
7. **Finco, D. F.:** Evaluation of Renal Functions. I: Osborne, C. A., Finco, D. R.(ed.). Canine and Feline Nephology and Urology, William & Wilkins 1995, pp 216-229.
8. **Elliot, J., Brown, S.:** Kapitel 1-3. I: Elliot, J., Brown, S.(ed.). Pocket guide to Renal Disease in the Dog and Cat. Nova Professional Media, Barcelona 2004, pp 1-78.
9. **Watson, A. D. J.:** Urine specific gravity in practice. Aust Vet J 1998, 76(6), 392-398.
10. **Lees, G. L.:** Early diagnosis of renal disease and renal failure. Vet Clin Small Anim Prac 2004, 34(4), 867-885.
11. **Polzin, D.J.:** Updates on Canine and Feline Renal Disease and Management. An overview of Chronic Kidney disease. Autumn European Speakers Tour 2004, 1-31.
12. **Brown, S. A.:** Pathogenesis and Pathophysiology of Renal Disease. Hill`s European Symposium on Chronic Renal disease, October 2004, 14-24.
13. **Grauer G. F., DiBartola, S. P.:** Glomerular Disease. I: Ettinger, S. J., Feldman, E. C.(ed.). Textbook of veterinary internal medicine. W. B. Saunders Company, Philadelphia 2000, pp 1662-1669.
14. **Goldschmeding, R.:** Classification of Human Renal Diseases. Hill`s European Symposium on Chronic Renal Disease, October 2004, 6-13.
15. **Celeste, A. C.:** Proteinuria: An Important Clue to Kidney Disease. WWW.vetcentric.com seach All VetCentric, kidney, October 02, 2000, 1-3.
16. WWW.idexx.com, seach: microalbumin, klik: Diagnostic Options for Proteinuria and Renal Disease 2005.
17. **Braun, J. P., Lefebvre, H. P.:** Early Detection of Renal Disease in the Canine Patient. The Eur J of Comp Anim Prac 2005, 15(1), 59-64.
18. **Miller, S. C., LeRoy, B. E., Tarpley, H. L., Bain, P. J., Latimer, K. S.:** A Brief Review of Creatinine Concentration. WWW.vet.uga.edu/vpp/clerk/miller 2004, 1-8.
19. **Gary, A. T., Cohn, L. A., Kerl, M. E., Jensen, W. A.:** The Effects of Exercise on Urinary Albumin Excretion in Dogs. J Vet Intern Med 2004, 18(1), 52-55.
20. **Finco, D. R., Brown, S. A., Vaden, S. L., Ferguson, D. C.:** Relationship between plasma creatinin concentration and glomerular filtration rate in dogs. J Vet Pharmacol. Therap. 1995, 18, 418-421.

DATE
070605

NAME OF THE DOG / BREED
Rex

OWNER
Linda Pugerup

VETERINARIAN
Lone Hoegh

BODY WEIGHT
35 Kg


TOTAL AMOUNT OF CREATININE INJECTED
1400 mg

↳ 12389.4 μmol

| Time (minutes) | Concentration ($\mu\text{mol / L}$) |
|----------------|---------------------------------------|
| Basal | 79.6 |
| 20 | 724 |
| 57 | 494 |
| 113 | 296 |
| 191 | 216 |
| 268 | 171 |
| 442 | 119 |

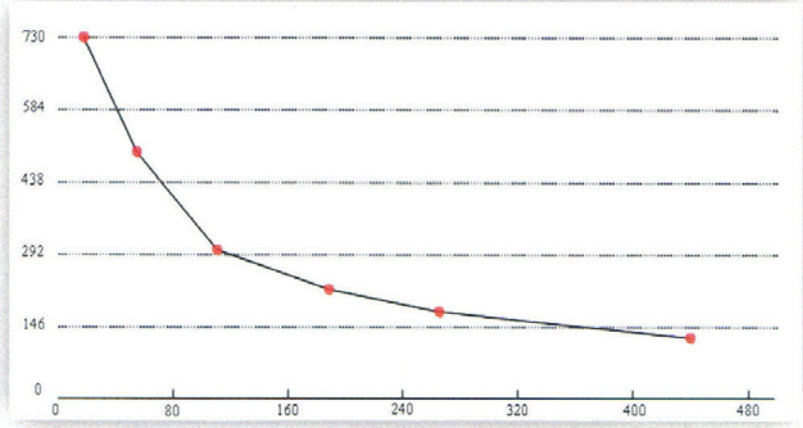
CALCULATE

PRINT **QUIT**



ROYAL CANIN GLOMERULAR FILTRATION RATE

Concentration ($\mu\text{mol / L}$)



Time (minutes)

ESTIMATED VALUE
4.2 mL/kg/min

Normal

DATE
22/6-05

NAME OF THE DOG / BREED
Choko

OWNER
Finn S. Hansen

VETERINARIAN
Lone Hoegh


BODY WEIGHT
30 Kg

TOTAL AMOUNT OF CREATININE INJECTED
1200 mg
↳ 10619.5 μmol

| Time (minutes) | Concentration ($\mu\text{mol / L}$) |
|----------------|---------------------------------------|
| Basal | 220 |
| 109 | 813 |
| 167 | 799 |
| 230 | 740 |
| 325 | 653 |
| 420 | 567 |
| 469 | 508 |

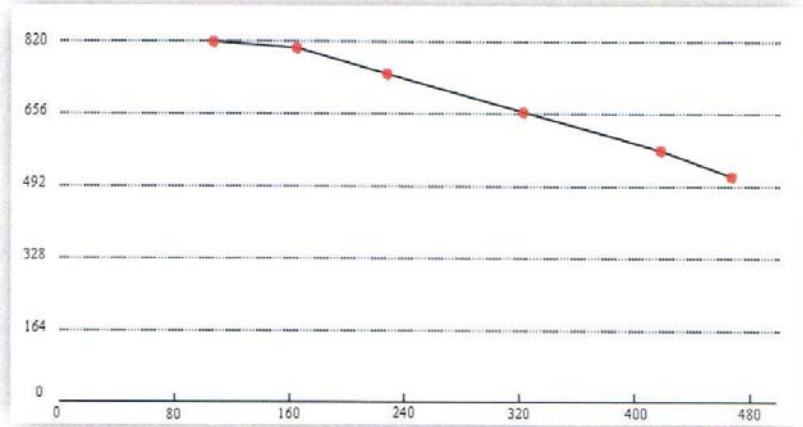
CALCULATE

PRINT **QUIT**



ROYAL CANIN GLOMERULAR FILTRATION RATE

Concentration ($\mu\text{mol / L}$)



Time (minutes)

ESTIMATED VALUE
1.5 mL/kg/min

Doubtful

DATE
210305

NAME OF THE DOG / BREED
Vinci

OWNER
Solveig Mogensen

VETERINARIAN
Lone Hoegh


BODY WEIGHT
19 Kg

TOTAL AMOUNT OF CREATININE INJECTED
800 mg
↳ 7079.6 µmol

| Time (minutes) | Concentration (mg / dL) |
|----------------|-------------------------|
| → Basal | 2.08 |
| → → 26 | 10 |
| → → 64 | 8.63 |
| → → 155 | 6.29 |
| → → 225 | 5.72 |
| → → 349 | 4.67 |
| → → 463 | 3.94 |

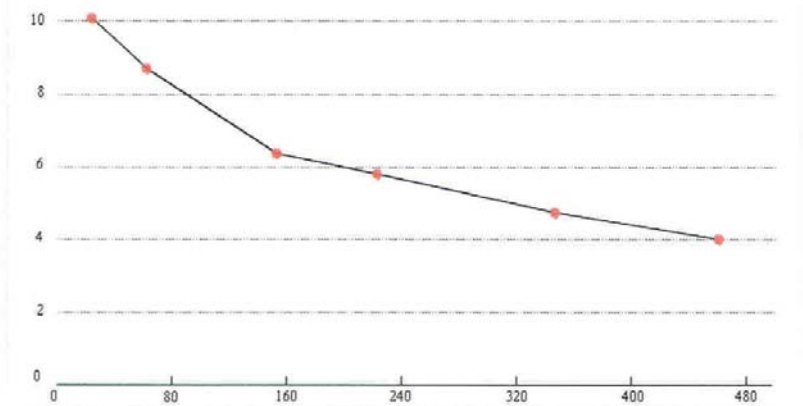
CALCULATE

PRINT **QUIT**



ROYAL CANIN GLOMERULAR FILTRATION RATE

Concentration (mg / dL)



Time (minutes)

ESTIMATED VALUE
2.2 mL/kg/min

Normal

Bilag nr.4. Resultater i regneark.

| Patient | MA-test | USG | GFR | Crea mg/dl | 1/GFR | Age | Sex | Size kg | Breed |
|----------|---------|-------|-----|------------|--------|-----|-----|---------|--------------------|
| Frida | 1 | 1,025 | 2,8 | 0,85 | 0,3571 | 3 | F | 29 | Labrador |
| Nicky | 2 | 1,011 | 5 | 0,54 | 0,2 | 10 | M | 15,5 | Coc. Spaniel |
| Vinci | 4 | 1,018 | 2,2 | 2,08 | 0,4545 | 8 | M | 19 | Crossbreed |
| Lukas | 4 | 1,019 | 3,1 | 0,99 | 0,3226 | 8 | M | 50 | German wirehair. |
| Rex | 4 | 1,027 | 4,2 | 0,9 | 0,2381 | 5 | M | 35 | Old danish pointer |
| Ben | 2 | 1,025 | 4 | 0,73 | 0,25 | 10 | M | 27 | Klein. Münst. |
| Mads | 4 | 1,035 | 2,6 | 1,25 | 0,3846 | 9 | M | 18 | Kerry blue terr. |
| Choko | 5 | 1,022 | 1,5 | 2,48 | 0,6667 | 6 | F | 30 | Labrador |
| Sewa | 2 | 1,019 | 3,5 | 1,15 | 0,2857 | 5 | F | 26,5 | German wirehair. |
| Viggo | 4 | 1,022 | 1,9 | 1,5 | 0,5263 | 7 | M | 9,5 | Caval.King.Charl. |
| Sif | 3 | 1,019 | 2,9 | 1,21 | 0,3448 | 6 | F | 25 | Labrador |
| Caro | 1 | 1,055 | 2,9 | 1,14 | 0,3448 | 3 | M | 29 | Klin. münsterl. |
| Smiley | 1 | 1,04 | 2,7 | 1,4 | 0,3704 | 4 | M | 15 | Crossbreed |
| Schrøder | 1 | 1,037 | 4,3 | 1,23 | 0,2326 | 8 | M | 30 | Crossbreed |

Bilag nr. 5.

Nogle mulige årsager til positiv MA-test.

| Canine Diseases That Can Produce Microalbuminuria | |
|---|---|
| • | Dental disease |
| • | Pyoderma |
| • | Immune-mediated diseases |
| • | Inflammatory bowel disease |
| • | Heartworm disease |
| • | Ehrlichiosis |
| • | Lyme disease |
| • | Diabetes mellitus |
| • | Hyperadrenocorticism (Cushing's disease) |
| • | Hypertension |
| • | Neoplasia |

Bilag nr. 6.

Resultater indsat i 2 gange 2 tabel.

| | | GFR<2,5 | | GFR>2,5 | | Total |
|---------|---|---------|----|---------|----|-------|
| | | Yes | No | Yes | No | |
| MA-test | + | 3 | 4 | 7 | | 7 |
| | - | 0 | 7 | 7 | | 7 |
| Total | | 3 | 11 | 14 | | 14 |