

NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin  
Seksjon for smådyrsykdommer

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Fordypningsoppgave 2020

Smådyrdifferensiering

## **Forekomst av diaré og oppkast hos hunder behandlet med NSAIDs**

Prevalence of diarrhoea and vomiting in dogs treated with NSAIDs

Fjugstad, Trude  
Ringvall, Kari Elisabeth  
Rusås, Martine

Kull 2014

Herstad, Kristin  
Llarena, Ann-Katrin  
Nyquist, Nicole Frost  
Skancke, Ellen

## **Innhold**

Forord .....	5
Sammendrag .....	5
Definisjoner og forkortelser .....	6
Innledning.....	7
Patofysiologi.....	7
Bivirkninger registrert ved bruk av ulike veterinærmedisinske preparater .....	10
Bivirkninger humant .....	11
Endoskopiske funn .....	12
Forekomst av diaré og oppkast hos en ellers frisk hundepopulasjon .....	14
Bruk av probiotika og andre melkesyrebakterier til hund.....	15
Probiotika ved NSAID-indusert enteropati hos mennesker .....	16
Formål .....	17
Materiale og metoder.....	17
Studiepopulasjon og inklusjonskriterier .....	17
Spørreskjema.....	18
Litteratursøk .....	18
Statistisk analyse .....	18
Resultater.....	19
Forekomst av diaré og oppkast.....	19
Signalement.....	20
Kjønn .....	20
Alder.....	21
Vekt .....	21
Rase .....	22
Varighet av NSAID-behandlingen .....	23

Oppstartstidspunkt og varighet av diaré og oppkast .....	24
Forekomst av diaré og oppkast i forkant av veterinærbesøket .....	25
Hunder som ble behandlet med NSAIDs før veterinærbesøket .....	26
Forekomst av diaré og oppkast ved behandling med ulike NSAIDs .....	27
Samtidig behandling med antibiotika.....	27
Kirurgiske inngrep.....	29
Tidligere NSAID-behandling .....	30
Dosering og administrering .....	31
Årsak til avsluttet NSAID-behandling .....	33
Informasjon om bivirkninger .....	34
Diskusjon.....	35
Representativt utvalg.....	35
Subjektivitet .....	35
Forekomst av diaré og oppkast.....	36
Korrelasjon mellom kliniske symptomer og endoskopiske funn .....	38
Signalement.....	39
Samtidig behandling med andre medikamenter .....	40
Antibiotika systemisk.....	40
Andre medisiner .....	41
Forekomst av diaré og oppkast ved behandling med ulike NSAIDs .....	41
Forekomst av diaré og oppkast hos hunder som gjennomgikk kirurgi .....	42
Tidligere NSAID-behandling .....	43
Dosering og administrering av medikamentet.....	44
Årsak til avsluttet NSAID-behandling .....	46
Informasjon om bivirkninger .....	47

Forebygging av GI-bivirkninger .....	48
Mage- og tarmbeskyttende medikamenter .....	48
Probiotika .....	49
Konklusjon .....	50
Takk til bidragsyttere.....	52
Summary .....	52
Referanser.....	53
Vedlegg .....	59
Vedlegg 1: Spørreskjema som ble sendt til hundeeierne som deltok i studien .....	59

## **Forord**

Vår oppgave var opprinnelig å gjennomføre en studie der vi så på effekten av hundespesifikke melkesyrebakterier på gastrointestinale bivirkninger forårsaket av NSAID-behandling.

Dessverre fikk vi for få deltagere før tidsfristen gikk ut. I stedet for å arbeide med et veldig tynt datagrunnlag fikk vi tilbud om å analysere et annet datasett. Datasettet kommer fra et spørreskjema til eiere med hunder som fikk NSAID-behandling ved NMBU Dyresykehuset - smådyr. Vi har valgt å skrive om melkesyrebakterier i innledning og diskusjon, siden dette er interessant og kan være relevant å bruke ved NSAID-behandling.

## **Sammendrag**

*Tittel:* Forekomst av diaré og oppkast hos hunder behandlet med NSAIDs

*Forfattere:* Fjugstad, Trude; Ringvall, Kari Elisabeth; Rusås, Martine

*Veiledere:* Herstad, Kristin; Larena, Ann-Katrin; Nyquist, Nicole Frost; Skancke, Ellen.  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Et spørreskjema ble sendt ut til hundeeiere 10-12 dager etter at hunden fikk resept på NSAIDs ved NMBU Dyresykehuset – smådyr for å undersøke forekomsten av gastrointestinale bivirkninger ved behandlingen. 133 hundeeiere svarte. 12,8 % av hundene fikk kun diaré, 11,3 % fikk kun oppkast, og 6,0 % fikk både diaré og oppkast i etterkant av veterinærbesøket. Median for oppstarttidspunkt var en til tre dager (<1 dag- >7 dager) etter veterinærbesøket for diaré, mens den var mer enn sju dager (<1 dag->7 dager) for oppkast. Medianvarighet av diaré var 2 dager (1-10 dager), mens den var én dag (1-5 dager) for oppkast. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré og oppkast mellom de ulike NSAID-medikamentene. Medianvekt var signifikant høyere hos hundene som kun fikk diaré enn hos dem som kun fikk

oppkast ( $P = 0,005$ ) og hos dem som ikke fikk diaré eller oppkast ( $P = 0,03$ ). Hundene som gjennomgikk kirurgi, hadde en signifikant høyere forekomst av oppkast ( $P = 0,002$ ), men ikke av diaré ( $P = 0,07$ ). De fleste hundene (71,7 %) fikk doseringer som stemte med produsentens anbefaling i Felleskatalogen. 13,4 % av hundeeierne svarte at NSAID-behandlingen ble avsluttet som følge av bivirkninger.

## **Definisjoner og forkortelser**

Bivirkning	Skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel som inntreffer ved doser som normalt brukes
CFU	Colony-forming units
COX	Cyklooksigenase
Dysbiose	Mikrobiell ubalanse
Enteropati	Sykdom i tarm
Gastropati	Sykdom i ventrikkel
GI	Gastrointestinal
Nociceptorer	Smertereseptorer, aktiveres ved skadelige eller potensielt skadelige stimuli
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler)
PPIs	Protonpumpehemmere
Probiotika	Levende mikroorganismer som ved administrering i tilstrekkelige mengder har en helsefremmende effekt

## **Innledning**

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er hyppig brukt innen veterinærmedisin, som både kortvarig og langvarig behandling. Indikasjoner for behandling er mange og inkluderer blant annet postoperativ smertelindring og behandling av kroniske smerter.

Symptomer fra gastrointestinaltraktus (GI-traktus), som diaré og oppkast, er kjente bivirkninger. Risikoen for bivirkninger kan være en kilde til bekymring hos både eiere og veterinærer (1). Ut ifra hva vi kjenner til, finnes det få studier som undersøker forekomsten av diaré og oppkast ved NSAID-behandling av hunder i Norge og hvilke faktorer som kan påvirke dette.

## **Patofysiologi**

NSAIDs er en gruppe legemidler med antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaper (2). NSAIDs hemmer enzymet cyklooksygenase (COX), som finnes i to isoformer, cyklooksygenase-1 (COX-1) og cyklooksygenase-2 (COX-2). Noen NSAIDs er ikke-selektive COX-hemmere, det vil si at de hemmer begge isoformene av COX-enzymet, mens andre er selektive for COX-1 eller COX-2 (3). I Norge er det ingen selektive COX-1-hemmere med markedsføringstillatelse til dyr (4). COX-enzymet omdanner arakidonsyre fra cellemembranfosfolipider til prostaglandiner, prostasyklin og tromboksaner, som blant annet deltar i regulering av blodtilførsel til ventrikkel, nyrer og tarm. I tillegg er tromboksaner sentrale i platepluggdannelse (3).

COX-1 produseres til enhver tid i hele kroppen og bidrar til å opprettholde kroppens normale homeostatiske mekanismer, deriblant blodtilførsel til organer og platefunksjon. COX-2 uttrykkes hele tiden i sentralnervesystemet, nyrer og reproduksjonstraktus, men produseres også ved frigjøring av cytokiner og andre mediatorer i forbindelse med vevsskade (3).

Når det oppstår en vevsskade, blir prostaglandiner frigjort fra skadede celler. Prostaglandiner forårsaker inflammasjon ved å fremme vasodilatasjon og ved å øke karpermeabilitet og nøytrofil kjemotaksis (3). Når NSAIDs hemmer COX-enzymet, reduseres prostaglandinsyntesen, og dette er grunnlaget for NSAIDs' antiinflammatoriske egenskaper (4). Prostaglandiner øker nociseptorens sensibilitet for smertefulle stimuli. Dette forklarer hvordan NSAIDs, via hemming av COX-enzymet, har analgetiske egenskaper. De fleste NSAIDs metaboliseres i leveren og skilles ut via nyrene. Noen NSAIDs har også en viss grad av enterohepatisk resirkulasjon (3).

Gastrointestinale bivirkninger er blant de hyppigst rapporterte bivirkningene hos hunder som behandles med NSAIDs (5, 6). Risikoen for GI-bivirkninger øker ved høye doser, langvarig bruk, samtidig administrering av flere ulike NSAIDs, underliggende gastrointestinale lidelser og samtidig behandling med glukokortikoider (3). NSAIDs kan affisere både øvre og nedre GI-traktus, og man skiller mellom NSAID-indusert gastropati og NSAID-indusert enteropati.

NSAIDs er lipofile svake syrer som gjennom sin topikale effekt forstyrrer fosfolipidene i ventrikkelslimhinnen og gir redusert barrierefunksjon. Redusert barrierefunksjon bidrar til at magesyre kan komme i kontakt med og gi skade på slimhinnen. COX-hemming forårsaker også økt magesyresekresjon, redusert mucus- og bikarbonatsekresjon, redusert celleproliferasjon og redusert blodtilførsel til ventrikkelslimhinnen. Dette kan resultere i NSAID-indusert gastropati, med erosjoner og ulcerasjoner i ventrikkelslimhinnen (7).



Flere mekanismer ligger bak patogenesen ved NSAID-indusert enteropati. Hemming av både COX-1 og COX-2 er av betydning for utvikling av slimhinneskade i tynntarmen. COX-1 i tarmen produserer prostaglandiner som påvirker syntese og sekresjon av mucus og bikarbonat, regulerer blodtilførselen til tarmslimhinnen og påvirker epitelial proliferasjon. Ved hemming av COX-1 utvikles et miljø i tarmen som gjør slimhinnen mer mottakelig for topikal skade fra skadelige substanser i lumen. Ved hemming av COX-2 reduseres produksjonen av prostaglandiner, som er viktige for heling av ulcerasjoner (8).

NSAIDs' topikale effekt på tarmslimhinnen forstyrrer fosfolipidene i mikrovilli. Dette medfører økt permeabilitet over tarmslimhinnen via skade av epiteliale mitokondrier, økt forekomst av frie radikaler og forstyrrelse av intracellulære forbindelser. Den økte permeabiliteten over tarmslimhinnen gjør at gallesyrer, proteolytiske enzymer, tarmbakterier og toksiner kan penetrere inn i tarmslimhinnen. Initialt utvikles mikroskopiske skader i form av inflammasjon, men dette kan utvikle seg videre til makroskopiske skader i form av erosjoner og ulcerasjoner. Tarmbakterier bidrar til utvikling av NSAID-induserte tynntarmslesjoner gjennom å tiltrekke nøytrofile granulocytter (8).

NSAIDs kan i tillegg til å forårsake GI-skader påvirke andre organsystemer. Eksempler på det er akutt iskemisk nyresvikt, platedysfunksjon, forlenget blødningstid og hepatotoksisitet (3).

Kontraindikasjoner for bruk av NSAIDs er redusert nyre- eller leverfunksjon, dehydrering eller hypovolemi, koagulopati, samtidig behandling med andre NSAIDs eller kortikosteroider, GI-ulcerasjoner eller -erosjoner samt tilstander assosiert med dårlig vevsperfusjon. NSAIDs skal heller ikke gis til drektige eller lakterende dyr (3).

## **Bivirkninger registrert ved bruk av ulike veterinærmedisinske preparater**

I Felleskatalogen finner man oversikt over rapporterte bivirkninger og forekomst av disse for ulike NSAID-preparater. Denne statistikken er basert hovedsakelig på frivillig innrapportering fra veterinærer som jobber i klinisk praksis.

Meloksikam er en ikke-selektiv COX-hemmer med større affinitet for COX-2 enn COX-1.

Det er tre preparater med virkestoffet meloksikam som har markedsføringstillatelse til hund i Norge: Metacam vet (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH), Loxicom (Norbrook) og Inflacam (Chanelle). For alle preparatene er det rapportert om de samme potensielle bivirkningene: redusert matlyst, oppkast, diaré, blod i avføring, apati og nyresvikt. Det er ikke rapportert om hvor ofte de opptrer, men i preparatomtalen til Metacam vet. står det at disse bivirkningene opptrer i enkelte tilfeller, mens Inflacams preparatomtale beskriver disse som typiske bivirkninger. I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er det rapportert at hemorragisk diaré, hematemes, gastrointestinal ulcerasjon og forhøyede leverenzym forekommer i svært sjeldne tilfeller (<0,01 %) ved bruk av Metacam vet. og Inflacam (4).

Karprofen er en ikke-selektiv COX-hemmer. To preparater med virkestoffet karprofen har markedsføringstillatelse i Norge: Rimadyl vet. (Zoetis) og Canicaval (Le Vet). Under preparatomtalen til Rimadyl vet. står diaré og oppkast som sjeldent forekommende (0,01-0,1 %), mens GI-blødninger er svært sjeldent forekommende (<0,1 %) og forekommer kun ved høyere dose enn terapeutisk dose. Under preparatomtalen til Canicaval står oppkast, myk avføring/diuré, okkult blødning i avføring, tap av matlyst og letargi som mulige bivirkninger, men det er ikke meldt om frekvens. Bivirkningene kan i svært sjeldne tilfeller være alvorlige eller fatale (4).

Robenakoksib er en selektiv COX-2-hemmer, og i Norge er det kun Onsior (Elanco) som er markedsført med dette virkestoffet til hund. Ved bruk av Onsior er det rapportert at oppkast og løs avføring er svært vanlig forekommende (>10 %), nedsatt appetitt og diaré er vanlig forekommende (1-10 %), mens blod i feces er mindre vanlig forekommende (0,1-1 %) (4).

Firokoksib er en selektiv COX-2-hemmer, og i Norge er det bare Previcox (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) som er markedsført med dette virkestoffet til hund. Previcox kan medføre bivirkninger som brekninger og diaré, samt at nyre- og/eller leverforstyrrelser forekommer i svært sjeldne tilfeller (<0,01 %). Nevrologiske sykdommer forekommer i sjeldne tilfeller (0,01-0,1 %) (4).

## **Bivirkninger humant**

Innen humanmedisin benyttes NSAIDs med andre virkestoffer enn de som benyttes til hund. Vanlige virkestoffer i bruk er ibuprofen, naproksen og diklofenaknatrium.

Kvalme, oppkast, magesmerter, dyspepsi og halsbrann er de vanligste bivirkningene hos mennesker og forekommer hos opptil 40 % (9). Symptomer fra nedre GI-traktus er mindre vanlige og ikke like godt dokumenterte som symptomer fra øvre GI-traktus. (10). I tykktarmen er det påvist at NSAID-bruk kan gi utvikling av ikke-spesifikk kolitt med symptomer som magesmerter, blodig diaré og vekttnap og forverring av inflammatoriske sykdommer i kolon (11). Det er anslått at omtrent 10 % av mennesker som avslutter langvarig behandling, gjør dette grunnet GI-bivirkninger (9).

Risikofaktorer for GI-skade inkluderer høy alder (spesielt over 70 år) og GI-symptomer ved tidligere NSAID-behandling. De tre første månedene av behandlingen innebærer trolig en

større risiko for GI-skade. Andre kjente risikofaktorer er røyking, underliggende respiratorisk eller kardiovaskulær sykdom, samtidig bruk av kortikosteroider, aspirin og antikoagulanter, perioperativ bruk og høy dosering av NSAID-preparatet (10, 11).

Retningslinjer for NSAIDs-bruk fra Avdeling for Klinisk Farmakologi ved St. Olavs hospital understreker at bruk av alle typer NSAIDs medfører økt risiko for alvorlige bivirkninger fra GI-traktus, som perforasjon, blødning eller obstruksjon (12). Det er størst risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av selektive COX-2-hemmere, mens økende grad av COX-1-hemming gir høyere risiko for skader på GI-traktus. Fordi alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er vanligere enn alvorlige GI-bivirkninger, og fordi de kardiovaskulære bivirkningene generelt er mer alvorlige og i større grad irreversible, er det innen humanmedisin anbefalt å unngå selektive COX-2-hemmere (12). Disse alvorlige kardiovaskulære effektene av NSAIDs er ikke sett hos hund, og COX-2-hemmere antas derfor å være tryggere i bruk hos denne arten (13).

## **Endoskopiske funn**

Korrelasjonen mellom kliniske symptomer fra GI-traktus, som diaré og oppkast, og makroskopiske og mikroskopiske lesjoner er undersøkt innen både humanmedisin og veterinærmedisin.

Hos mennesker er det rapportert om en forekomst av gastroduodenale ulcerasjoner på 15-30 % ved endoskopisk undersøkelse hos mennesker som blir behandlet med NSAIDs, og de fleste av pasientene hadde ingen kliniske symptomer (10). En annen studie fra 2001 viste en forekomst på 14-25 % av ulcerasjoner i ventrikkel og duodenum (11). Også i denne studien

var det dårlig korrelasjon mellom kliniske symptomer og endoskopiske funn. og studien viste at opptil 50 % av ulcerasjoner funnet ved endoskopi var asymptomatiske.

I en studie hos hund fra 2003 vurderte man både kliniske symptomer og endoskopiske lesjoner i ventrikkel og duodenum ved administrasjon av meloksikam alene, deksametason alene, en kombinasjonsbehandling med meloksikam og deksametason eller administrasjon av placebo (NaCl) (14). Alle hundene fikk behandling peroralt i tre dager. Ingen av de 20 hundene hadde diaré eller oppkast i løpet av studieperioden. Hos gruppen som fikk kun meloksikam, var det ingen forskjell i forekomst av endoskopiske lesjoner syv dager før behandling og på dag fem, og det var heller ingen forskjell i score av endoskopiske lesjoner i forhold til gruppen som fikk placebo (14). Det var kun fem hunder i hver gruppe, og alle hundene gjennomgikk kirurgi dag to i studien.

I en annen studie fra 2017 vurderte man kliniske symptomer og endoskopiske lesjoner i ventrikkel og duodenum hos 20 hunder ved behandling med kun meloksikam, kun tramadol, en kombinasjon av meloksikam og tramadol eller placebo (NaCl) i ti dager (15). Ingen av hundene ble klinisk syke (diaré, oppkast) i denne perioden. Endoskopi ble utført dag null, seks, elleve, 16 og 21. Etter start av behandling var det lesjoner i ventrikkelen hos alle hundene unntatt de i gruppen som fikk placebo, og i gruppen som fikk meloksikam var de største endringene dag seks og elleve. Graden av ulcerasjon/erosjon gikk ned ved stans av behandling hos denne gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i graderingen av lesjonene hos de fire gruppene (15).

## **Forekomst av diaré og oppkast hos en ellers frisk hundepopulasjon**

En norsk studie fra 2012 undersøkte forekomsten av diaré og oppkast hos 585 unge hunder av fire ulike raser (16). I denne studien ble det rapportert om totalt 267 tilfeller av diaré i perioden fra hundene var sju uker til 25 måneder gamle. Totalt 206 hunder fikk diaré. I samme periode var det 164 tilfeller av oppkast hos totalt 128 hunder. Det var en positiv assosiasjon mellom forekomst av diaré og oppkast hos samme hund, men i de fleste tilfeller oppstod ikke diaré og oppkast samtidig. Forekomsten av både diaré og oppkast var høyest om sommeren (16).

En studie fra Storbritannia undersøkte forekomsten av diaré og oppkast hos en tilfeldig populasjon av hunder over en 14-dagers periode (17). 18 veterinærklinikker ble tilfeldig valgt til å delta i studien, og åtte av klinikkene takket ja til å delta. Et tilfeldig utvalg av hundeeiere som hadde gjennomført et kjøp på veterinærklinikkene, ble valgt ut til å delta i studien. Både hunder som hadde hatt en konsultasjon og de som kun hadde kjøpt varer, ble inkludert. Andre faktorer som medisiner og årsak til veterinærbesøket ble ikke tatt hensyn til. Eierne svarte på et spørreskjema om forekomsten og frekvensen av diaré og oppkast i løpet av testperioden. Resultatene ble presentert som prevalens (prosent) av sykdom i de to ukene. Forekomsten av diaré og oppkast hos de totalt 772 hundene som deltok i studien, var henholdsvis 14,9 % og 18,9 %. De fleste tilfellene av både diaré og oppkast ble beskrevet som milde. Eierne til 10 % av hundene med diaré og 5 % av hundene med oppkast oppsøkte veterinær på grunn av disse symptomene (17).

## Bruk av probiotika og andre melkesyrebakterier til hund

Melkesyrebakterier er en gruppe gram-positive bakterier med visse morfologiske, metabolske og fysiologiske fellestrekk (18). Bakteriene danner melkesyre gjennom fermentering av karbohydrater, og de er anaerobe, aerotolerante bakterier. Bakteriene hører til flere ulike slekter, blant annet *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp. og *Bifidobacterium* spp. Verdens helseorganisasjon (WHO) og FNs organisasjon for ernæring og landbruk har definert probiotika som «Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host» (19). For at en melkesyrebakterie skal kunne kalles probiotika, må sikkerhet og effektivitet være undersøkt, og i dag er det kun én bakterie, *Enterococcus faecium* NCIMB 10415, som er godkjent som probiotika til hund i EU (18). Det finnes også andre melkesyrebakterier tilgjengelig som tilskudd til hund, blant annet flere *Lactobacillus*-arter, men disse er ikke godkjent som probiotika.

For å optimalisere effekten av et probiotikatilskudd bør bakteriene i produktet stamme fra samme dyreart som dyret det benyttes til (18). Tidligere har mange av melkesyrebakteriene som brukes til hund og katt, stammet fra mennesker, men det har blitt isolert bakterier fra hunder med potensial som probiotika (20).

I 2006 ble det gjennomført en studie som undersøkte effekten av fem potensielt probiotiske bakterier på tarmfloraen til fem friske forsøkshunder med permanente jejunale fistler (20). Alle hundene fikk alle de fem bakteriene administrert i sju dager. Hos alle hundene var de fem bakteriene borte fra tarmen etter en uke, men tarmfloraen var fortsatt ikke tilbake til utgangspunktet to uker etter behandlingsslutt. Hos fire av hundene tok en endogen variant av *Lactobacillus acidophilus* over som den vanligste melkesyrebakterien i etterkant av forsøket. Dette tyder på at de fem administrerte bakteriene førte til endringer i hundenes tarmflora.

Forfatterne konkluderte med at disse bakteriene hadde potensial som probiotika til hund, men kliniske studier må til for å se om det har en klinisk og helsefremmende effekt (20).

Bruk av probiotika eller andre melkesyrebakterier til hund er vanlig, særlig hos hunder som presenterer med diaré (21). Forskning på menneske og hund tyder på at melkesyrebakterier også kan ha andre nyttige egenskaper. Blant annet har man sett at melkesyrebakterier gitt til valper hatt en langvarig positiv effekt på immunsystemet (22), og det kan bidra til å lindre kliniske symptomer på atopisk dermatitt (23).

I 2019 ble det publisert en systematisk gjennomgang av studier som omhandlet effekten av probiotika ved behandling av gastrointestinal sykdom hos hund. Forfatterne fant at probiotika hadde en liten eller ubetydelig klinisk effekt ved akutt diaré, og at de heller ikke så ut til å gi signifikant forbedring ved kronisk diaré (24). De fleste studiene hadde små utvalg av hunder og lav styrke, og forfatterne konkluderte med at det trengs flere og større studier for å gi et bedre inntrykk av probiotikas effekt hos hund.

Etter vår kjennskap er det i dag ingen studier som omhandler tilskudd av probiotika eller melkesyrebakterier ved NSAID-behandling hos hund, men forskning på mus tyder på at bakteriefloraen har en betydning for utviklingen av NSAID-induserte skader. Disse funnene tyder på at melkesyrebakterier kan ha en beskyttende effekt, særlig *Bifidobacterium* sp. (25)

### **Probiotika ved NSAID-indusert enteropati hos mennesker**

I humanmedisin er det foreslått at probiotika kan beskytte mot NSAID-indusert enteropati. Probiotika har flere ulike egenskaper, blant annet øker de ekspresjonen av mucin og sekresjon fra begerceller, og de øker antall IgA-produserende celler i tarmen. De kan også redusere



proliferasjon av opportunistiske og patogene bakterier gjennom direkte å drepe eller inhibere vekst av patogene bakterier eller gjennom å konkurrere om bindingssteder på epitelceller.

Probiotika kan også senke pH i tarmlumen. Gjennom alle disse effektene har probiotika evne til å begrense patogene bakteriers bevegelse og kolonisering av tarmepitel (8).

## **Formål**

Formålet med studien var å undersøke forekomsten av diaré og oppkast hos hunder som ble behandlet med NSAIDs, og hvilke faktorer som var av betydning for dette.

## **Materiale og metoder**

### **Studiepopulasjon og inklusjonskriterier**

Studieenheten i denne studien var én hund. Studietutvalget var hunder som ble behandlet med NSAIDs ved NMBU Dyresykehuset – smådyr. Studiepopulasjonen var hunder som ble behandlet med NSAIDs på Østlandet.

Alle hunder som fikk resept på NSAIDs ved NMBU Dyresykehuset – smådyr mellom 26. februar 2019 og 4. mars 2020 fikk tilbud om å delta i studien. Noen hundeeiere fikk ikke informasjon om studien ved veterinærbesøket, og disse hundene ble følgelig ikke inkludert. Eierne fikk tilsendt spørreskjemaet på e-post 10-12 dager etter besøket ved klinikken. Totalt 269 hundeeiere mottok invitasjon til spørreskjemaet på e-post. Dersom de ikke svarte innen tre dager, ble det purret én gang.

## **Spørreskjema**

Det ble utarbeidet et spørreskjema som fokuserte på informasjon vedrørende NSAID-induserte bieffekter på mage-tarm hos hund. Spørreskjemaet var nettbasert og ble først opprettet i «Questback», men grunnet endringer i NMBUs avtaleverk ble spørreskjemaet videreført i «Nettskjema». Spørsmålene i spørreskjemaet og svaralternativene finnes i Vedlegg 1.

## **Litteratursøk**

Det ble søkt etter litteratur gjennom Oria (26), PubMed (27) og Web of Science (28). Det ble søkt på disse ordene og kombinasjoner av disse: dog, canine, probiotics, lactic acid bacteria, lactobacillus, non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID, NSAIDs, «Prevalence of diarrhea and vomiting in dogs», adverse events, adverse effects, «adverse effects and age», «adverse effects and weight», COX, COX inhibition, «anaesthesia vomit diarrhoea», gastric protectants, enteropathy, gastropathy, bivirkninger, hund.

## **Statistisk analyse**

Vi sammenlignet følgende grupper: hunder med diaré, hunder med oppkast, hunder med både diaré og oppkast og hunder som verken hadde diaré eller oppkast (friske hunder). Der ikke annet er oppgitt, er hundene som fikk både diaré og oppkast inkludert i både gruppen for diaré og gruppen for oppkast.

Median er brukt for å finne sentral tendens hos kvantitative variabler. Minimums- og maksimumsverdier er oppgitt i parentes etter medianen. Siden dataene ikke var normalfordelte, ble ikke-parametriske tester brukt. For statistisk analyse av medianer er

Kruskal-Wallis-test og Wilcoxon rank-sum-test brukt. Det ble brukt kalkulatorer fra henholdsvis Social Science Statistics (29) og MathCracker (30).

$P = 0,05$  ble brukt som signifikansnivå. Nullhypotesen var at det ikke er forskjell mellom gruppene som undersøkes. Denne forkastes når  $P \leq 0,05$ . Det ble brukt en P-verdi med to haler. For utregning av P-verdier hos kvalitative variabler ble 2x2-tabell og Fisher's exact test fra GraphPad benyttet (31).

## **Resultater**

Eierne til 136 hunder svarte på spørreundersøkelsen. Av disse hadde tre personer krysset av på at de ikke ønsket å delta, og disse ble ekskludert. Svaret fra 133 hundeeiere ble derfor inkludert i analysen.

### **Forekomst av diaré og oppkast**

Av de 133 hundene som deltok i studien, ble det rapportert at totalt 40 hunder (30,1 %) hadde diaré og/eller oppkast i løpet av de første 10-14 dager etter veterinærbesøket. Totalt 17 hunder (12,8 %) hadde kun diaré, 15 hunder (11,3 %) hadde kun oppkast, og åtte hunder (6,0 %) hadde både diaré og oppkast. 93 hunder (69,9 %) hadde ikke diaré eller oppkast. Fordelingen er vist i Tabell 1. To hundeeiere rapporterte at hunden hadde hatt blod i oppkastet, henholdsvis ved to og tre anledninger.

**Tabell 1. Forekomst av diaré og oppkast hos hundene som fikk NSAIDs.**

	<b>Diaré<sup>1</sup></b>	<b>Oppkast<sup>1</sup></b>	<b>Ikke diaré eller oppkast</b>
<b>Antall</b>	25	23	93
<b>Andel</b>	18,8 %	17,3 %	69,9 %

## Signalement

### Kjønn

Hundens kjønn var registrert for 132 av de 133 hundene som deltok i studien. Av disse var 61 hannhunder (45,9 %) og 71 tisper (53,4 %). Forekomst av diaré og oppkast hos hannhunder og tisper er vist i Tabell 2, mens forekomst hos kastrede og ikke-kastrede hunder sees i Tabell 3.

**Tabell 2. Oversikt over hannhunder og tisper som fikk diaré og/eller oppkast i etterkant av veterinærbesøket.**

<b>Kjønn</b>	<b>Diaré</b>	<b>Oppkast</b>	<b>Både diaré og oppkast</b>	<b>Totalt</b>
<b>Hannhund</b>	5 (8,2 %)	5 (8,2 %)	6 (9,8 %)	<b>16 (26,2 %)</b>
<b>Tispe</b>	12 (16,9 %)	10 (14,1 %)	2 (2,8 %)	<b>24 (33,8 %)</b>

**Tabell 3. Forekomst av diaré og/eller oppkast hos kastrede og ikke-kastrede hunder.**

	<b>Diaré</b>	<b>Oppkast</b>	<b>Både diaré og oppkast</b>	<b>Totalt</b>
<b>Kastrert <sup>2</sup></b>	5 (10,9 %)	7 (15,2 %)	1 (2,2 %)	<b>46 (28,2 %)</b>
<b>Ikke kastret</b>	12 (14,1 %)	8 (9,4 %)	7 (8,2 %)	<b>85 (31,8 %)</b>

<sup>1</sup> Hundene som fikk både diaré og oppkast er inkludert både i kolonnen for diaré og i kolonnen for oppkast.

<sup>2</sup> 18 hannhunder (29,5 %) og 23 tisper (32,4 %) var kastret/sterilisert kirurgisk, mens tre hannhunder (4,9 %) og én tispe (1,4 %) var kastret med hormonchip.

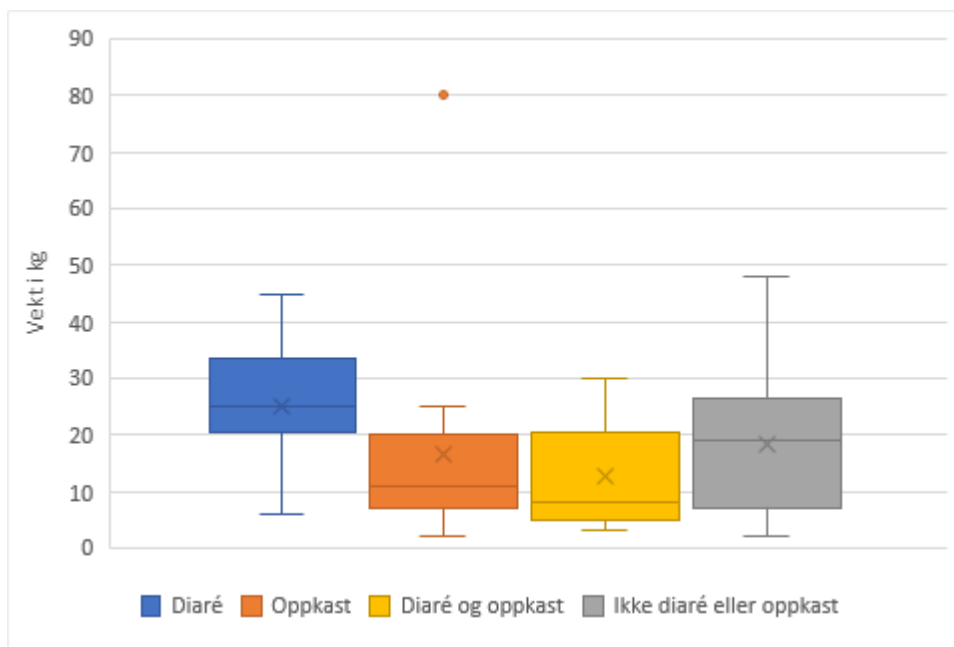
Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønnene i forekomst av verken diaré ( $P = 0,83$ ) eller oppkast ( $P = 0,41$ ). Det var heller ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,25$ ) eller oppkast ( $P = 1$ ) mellom kastrede og ikke-kastrede hunder.

### **Alder**

Medianalder for alle hundene var sju år (min-maks <1-16 år). Medianalder for hundene som kun hadde diaré eller kun oppkast, var begge sju år, med sammenlignbare aldersspenn, henholdsvis <1-15 år og <1-16 år. Hundene som hadde både diaré og oppkast, hadde en medianalder på åtte år (2-12 år), mens den var sju år (<1-14 år) hos hundene som hadde verken diaré eller oppkast. Det var ingen signifikant forskjell i alder hos de ulike gruppene ( $P = 0,89$ ).

### **Vekt**

Medianvekten for alle hundene var 19 kg (min-maks 2-80 kg). Medianvekten og fordelingen for de ulike gruppene kan sees i Figur 1. Medianvekten for hundene som kun hadde diaré, var 25 kg (6-45 kg), 11 kg (2-80 kg) for hundene som hadde kun oppkast, 8 kg (3-30 kg) for hundene som hadde både diaré og oppkast, og 19 kg (2-48 kg) for hundene som hadde verken diaré eller oppkast.



**Figur 1. Oversikt over vekt blant hundene som fikk diaré og/eller oppkast etter veterinærbesøket og hundene som ikke fikk det.**

Det var en signifikant forskjell mellom medianvekten i de ulike gruppene ( $P = 0,02$ ). Hundene som kun hadde diaré, var tyngre enn de som kun hadde oppkast ( $P = 0,005$ ), og de som hadde verken diaré eller oppkast ( $P = 0,03$ ). Det var ingen signifikant forskjell i medianvekten hos hundene som kun hadde oppkast og de som ikke hadde diaré eller oppkast ( $P = 0,24$ ). Det var for få hunder som hadde både diaré og oppkast til å vurdere om vekten i denne gruppen er signifikant forskjellig fra de andre.

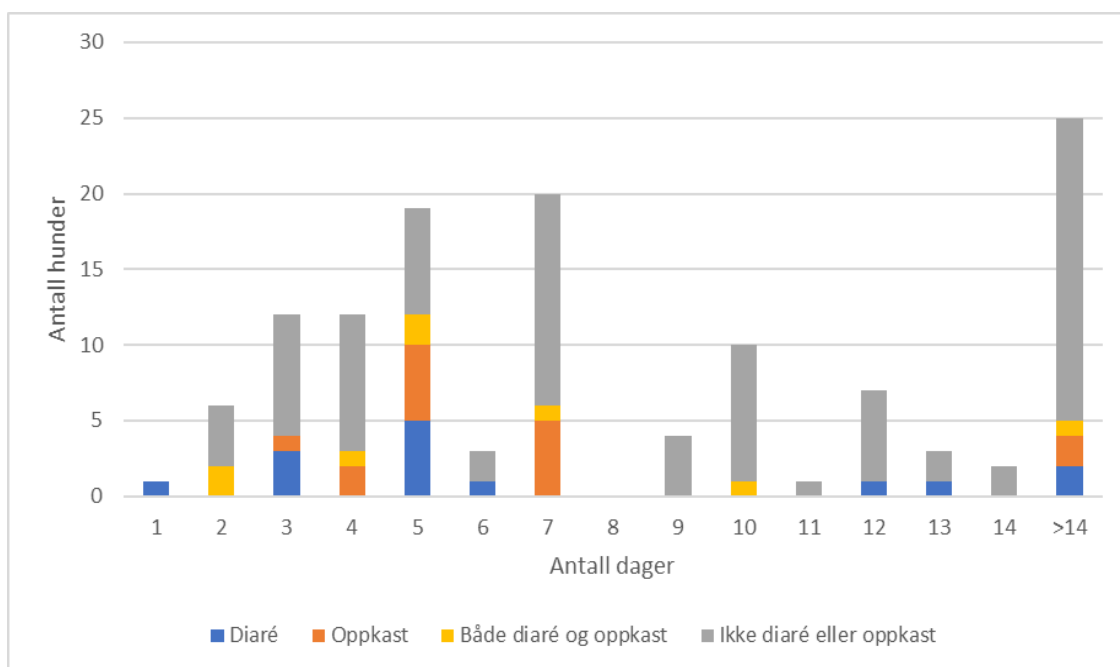
## Rase

Hunder av 60 ulike hunderaser deltok i studien, i tillegg til blandingsraser. Det var derfor svært få hunder av hver rase, fra én til åtte hunder, mens 19 var av blandingsrase. På grunn av det lave antallet er det ikke regnet ut forekomst av diaré og/eller oppkast hos enkeltraser, men de er slått sammen til en gruppe. 26,3 % av hundene av blandingsrase fikk diaré og/eller oppkast etter veterinærbesøket, mens forekomsten var 30,7 % hos de renrasede hundene. Det

var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,53$ ) eller oppkast ( $P = 0,74$ ) mellom disse to gruppene.

## Varighet av NSAID-behandlingen

NSAID-behandlingen hadde en medianvarighet på sju dager (min-maks 1->14). Hundene som kun hadde diaré, hundene som kun hadde oppkast, og hundene som hadde både diaré og oppkast, ble behandlet med NSAIDs i fem dager (1->14). Det var ingen signifikant forskjell i varighet mellom gruppene ( $P = 0,13$ ). Hundene som hadde verken diaré eller oppkast, ble behandlet med NSAIDs i åtte dager (2->14). Oversikt over antall dager med NSAID-behandling hos hundene er vist i Figur 2. Åtte av hundeeierne visste ikke varigheten av NSAID-behandlingen. Fem av hundene med diaré og/eller oppkast, og 20 av hundene uten diaré eller oppkast ble behandlet med NSAIDs i mer enn 14 dager. Varigheten av behandlingen er ikke spesifisert utover dette.

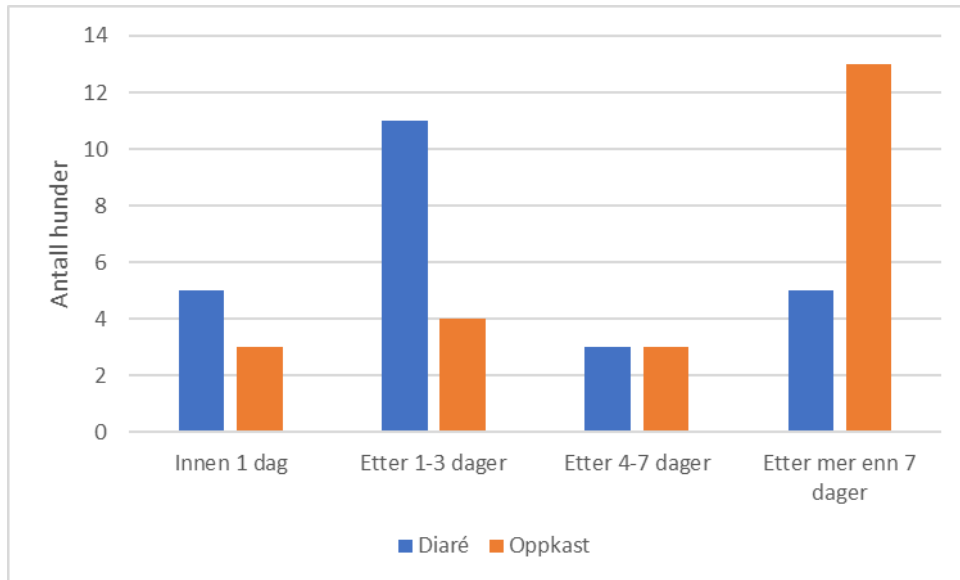


**Figur 2.** Stolpediagrammet viser varigheten av NSAID-behandlingen og forekomst av diaré og/eller oppkast. Hos hundene som ble behandlet >14 dager, er varigheten av behandlingen utover dette ikke spesifisert. X-aksen viser antall dager med behandling, og Y-aksen viser antall hunder.

## Oppstartstidspunkt og varighet av diaré og oppkast

På spørsmålet om når diaré og/eller oppkast startet i forhold til veterinærbesøket, var svarene som vist i Figur 3. Én hundeeier visste ikke oppstartstidspunkt for diaré hos hunden sin.

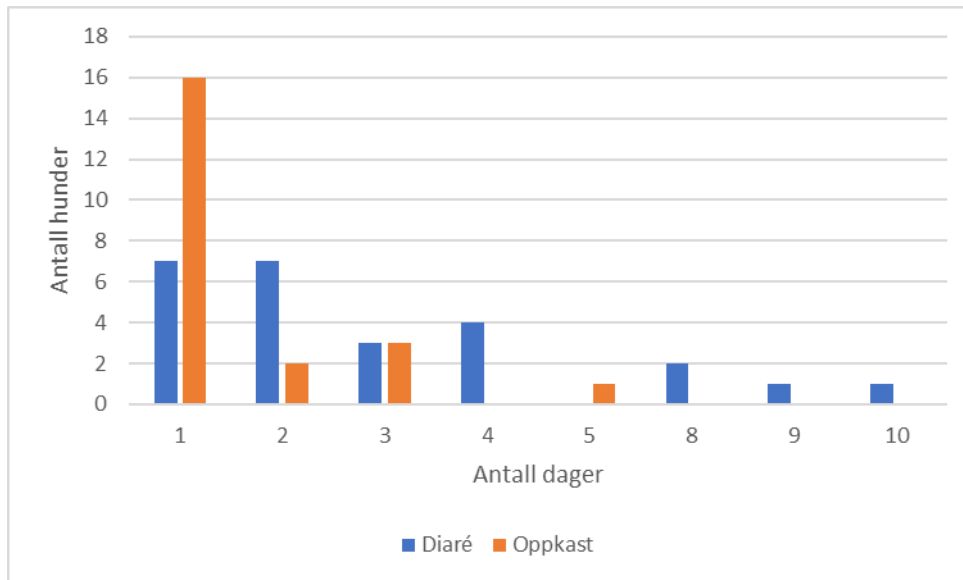
Median for oppstartstidspunkt var en til tre dager (min-maks <1 dag- >7 dager) etter veterinærbesøket for diaré, mens den var mer enn sju dager (<1 dag->7 dager) for oppkast.



**Figur 3. Oppstartstidspunkt for diaré og oppkast. Stolpediagrammet viser hvor mange dager etter veterinærbesøket første tilfelle av diaré og oppkast oppstod. X-aksen oppgir dager etter veterinærbesøket og Y-aksen viser antall hunder.**

Diaré varte i to dager (min-maks 1-10 dager), mens oppkast varte i én dag (1-5 dager) (Figur 4). Eierne til én av de 23 hundene med oppkast visste ikke varigheten av oppkastet. Det var en signifikant lengre varighet av diaré enn oppkast ( $P = 0,005$ ).





**Figur 4.** Stolpediagrammet viser varighet av diaré og oppkast. X-aksen viser antall dager med symptomer, og Y-aksen viser antall hunder.

### **Forekomst av diaré og oppkast i forkant av veterinærbesøket**

På spørsmålet om hvor lenge det var siden hunden sist hadde diaré eller oppkast, svarte to hundeeiere at hunden hadde hatt diaré den siste uken før veterinærbesøket, åtte hundeeiere svarte at hunden hadde hatt oppkast, mens én hundeeier svarte at hunden hadde hatt både diaré og oppkast (Tabell 4). To av de tre hundene (66,7 %) som hadde hatt diaré den siste uken før veterinærbesøket, hadde diaré også innen 10-14 dager etter besøket. To av de ni hundene (22,2 %) som hadde hatt oppkast uken før veterinærbesøket, hadde også oppkast innen 10-14 dager etter besøket. Det var for få hunder som hadde diaré eller oppkast siste uken før veterinærbesøket til å vurdere om dette er av betydning for utviklingen av de samme symptomene i etterkant av besøket.

**Tabell 4. Antall hunder med diaré eller oppkast i forkant av veterinærbesøket.**

	<b>Diaré</b>	<b>Oppkast</b>
<b>&lt;1 uke før besøket</b>	3	9
<b>1-2 uker før besøket</b>	1	10
<b>2-4 uker før besøket</b>	12	12
<b>&gt;4 uker før besøket</b>	12	9
<b>Aldri hatt det</b>	12	9
<b>Husker ikke</b>	38	43

For å få et inntrykk av endringen i forekomst av diaré og oppkast før og etter start av NSAID-behandlingen ble forekomsten i perioden 2-4 uker før veterinærbesøket undersøkt. Hunder som allerede ble behandlet med NSAIDs før veterinærbesøket, er trukket fra. Åtte hundeeiere (7,7 %) oppga at hunden hadde diaré i denne perioden, og ni eiere (8,7 %) oppga at hunden hadde oppkast.

### **Hunder som ble behandlet med NSAIDs før veterinærbesøket**

Totalt 29 hundeeiere oppga at hunden allerede hadde startet NSAID-behandling før det aktuelle veterinærbesøket. Fem hunder fikk NSAIDs én uke eller mindre før veterinærbesøket, og 24 hunder fikk NSAIDs mer enn én uke før veterinærbesøket. Hvor lenge hundene hadde fått NSAID-behandling utover dette ble ikke spesifisert. Av de 29 hundene oppga totalt tre av eierne (10,3 %) at hunden hadde diaré og/eller oppkast i løpet av de første 10-14 dagene etter veterinærbesøket. Av disse tre hundene hadde én hund kun diaré, én hund kun oppkast og én hund både diaré og oppkast.

Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,06$ ) eller oppkast ( $P = 0,16$ ) etter veterinærbesøket hos hundene som startet på NSAIDs før veterinærbesøket sammenlignet med hundene som startet behandlingen i forbindelse med veterinærbesøket.

Hvis man derimot ser på disse symptomene samlet, var det en signifikant lavere forekomst hos hunder som allerede stod på NSAIDs før veterinærbesøket ( $P = 0,01$ ).

### Forekomst av diaré og oppkast ved behandling med ulike NSAIDs

Av de 120 hundene i studien hvor eier oppga hvilket virkestoff hunden ble behandlet med, fikk 68 hunder (56,7 %) robenakoksib, 43 hunder (35,8 %) meloksikam, seks hunder (5,0 %) karprofen og tre hunder (2,5 %) firokoksib. Forekomst av diaré og/eller oppkast ved bruk av de ulike virkestoffene er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Forekomst av diaré og oppkast fordelt på ulike NSAIDs.

	Diaré	Oppkast	Både diaré og oppkast	Totalt
<b>Robenakoksib</b>	11 (16,2 %)	8 (11,8 %)	4 (5,9 %)	23 (33,8 %)
<b>Meloksikam</b>	3 (7,0 %)	6 (14,0 %)	4 (9,3 %)	13 (30,2 %)
<b>Karprofen</b>	0	0	0	0
<b>Firokoksib</b>	0	1 (33,3 %)	0	1 (33,3 %)

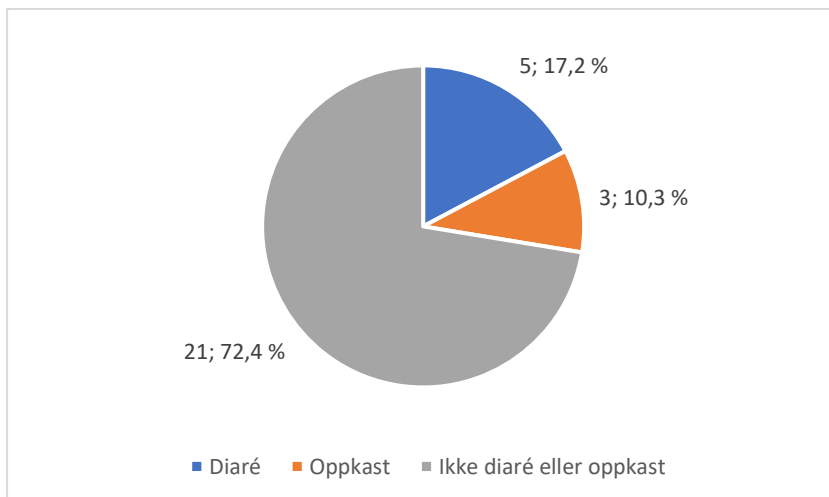
Ettersom så få hunder ble behandlet med karprofen og firokoksib, er det ikke mulig å si noe sikkert om forekomst av GI-bivirkninger ved bruk av disse virkestoffene. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,63$ ) eller oppkast ( $P = 0,48$ ) mellom hundene som ble behandlet med robenakoksib, og hundene som ble behandlet med meloksikam.

### Samtidig behandling med antibiotika

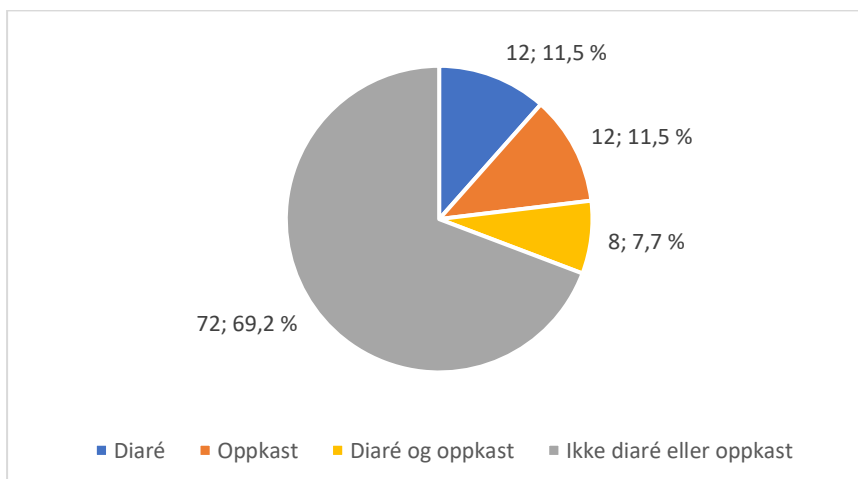
Totalt 29 hunder ble behandlet med antibiotika systemisk samtidig med NSAID-behandlingen. Oversikt over forekomst av diaré og/eller oppkast hos hundene som fikk eller ikke fikk antibiotika, er vist i henholdsvis Figur 5 og Figur 6.

Antibiotika-preparater som ble benyttet, var Keflex (cefaleksin), Imaxi (amoksicillin), Antirobe vet (klindamycin), Synulox (amoksicillin og klavulansyre) og Clamoxyl (amoksicillin). I tillegg var det noen som oppga «penicillin» og «antibiotika». Ettersom det var så få hunder som fikk hvert preparat, var det ikke mulig å sammenligne forekomsten av diaré og/eller oppkast for hvert enkelt preparat.

Det var ingen signifikant forskjell på forekomst av diaré ( $P = 1$ ) eller oppkast ( $P = 0,41$ ) mellom hundene som fikk antibiotika systemisk og hundene som ikke fikk det.



**Figur 5. Forekomst av diaré og oppkast hos hunder som fikk antibiotika systemisk samtidig med NSAID-behandlingen oppgitt som «antall hunder; andel (%)».**

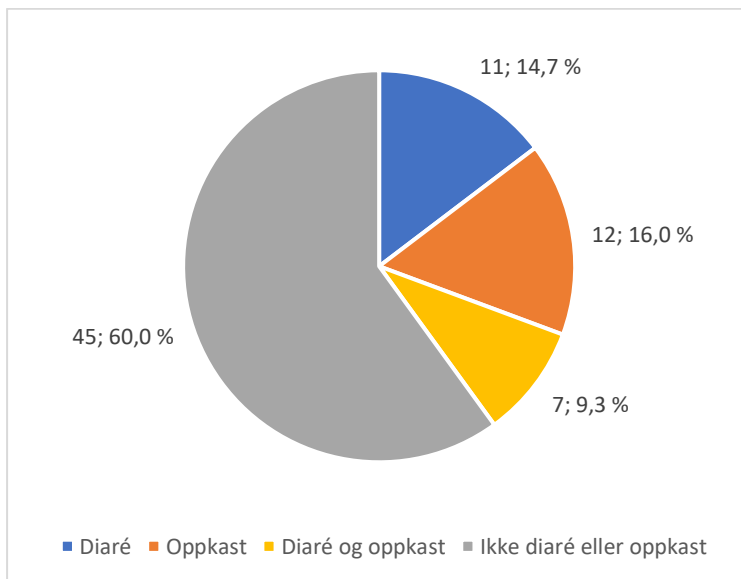


**Figur 6. Forekomst av diaré og oppkast hos hunder som ikke fikk antibiotika systemisk samtidig med NSAID-behandlingen oppgitt som «antall hunder; andel (%)».**

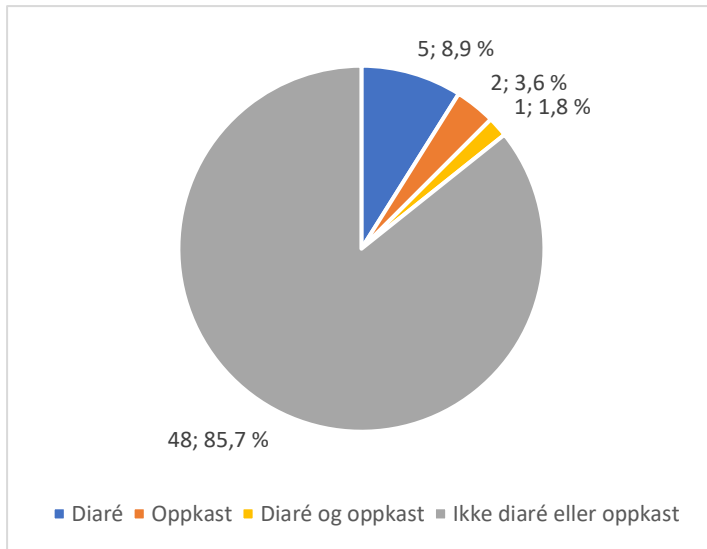
## Kirurgiske inngrep

75 hunder (57,3 %) gjennomgikk kirurgi, mens 56 hunder (42,7 %) ikke gjennomgikk kirurgi. Hundene som gjennomgikk kirurgi, veide 18 kg (min-maks 2-80 kg), mens hundene som ikke gjennomgikk kirurgi, veide 20 kg (2-46 kg). Det var ingen signifikant forskjell i vekt mellom gruppene ( $P = 0,32$ ).

Av hundene som gjennomgikk kirurgi, hadde elleve (14,7 %) diaré, tolv (16,0 %) oppkast, sju (9,3 %) diaré og oppkast og 45 (60,0 %) verken diaré eller oppkast (Figur 7). Av dem som ikke gjennomgikk kirurgi, hadde fem (8,9 %) diaré, to (3,6 %) oppkast, én (1,8 %) diaré og oppkast og 48 (85,7 %) verken diaré eller oppkast (Figur 8). Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,07$ ) mellom hundene som gjennomgikk kirurgi og dem som ikke gjennomgikk kirurgi, men en signifikant forskjell i forekomst av oppkast ( $P = 0,002$ ) ble observert.



**Figur 7. Forekomst av diaré og/eller oppkast hos hunder som gjennomgikk kirurgi oppgitt som «antall hunder; andel (%)».**



**Figur 8. Forekomst av diaré og/eller oppkast hos hunder som ikke gjennomgikk kirurgi oppgitt som «antall hunder; andel (%)».**

### Tidligere NSAID-behandling

65 hunder (49,6 %) hadde fått NSAID-behandling tidligere som ikke var relatert til det aktuelle veterinærbesøket. 47 (35,9 %) hadde ikke gjort det, og 19 hundeeiere (14,5 %) visste ikke. Antall tidligere behandlinger var to (min-maks 1->5). 15 hunder hadde fått flere enn fem behandlinger.

Forekomst av diaré og oppkast hos hunder som hadde og ikke hadde blitt behandlet med NSAIDs tidligere, er vist i Tabell 6. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av verken diaré ( $P = 0,33$ ) eller oppkast ( $P = 0,47$ ) mellom hundene med og uten tidligere behandling med NSAIDs.

**Tabell 6. Forekomst av diaré og/eller oppkast hos hunder som hadde blitt behandlet med NSAIDs tidligere og dem som ikke hadde det. Antall hunder og andel (%) er oppgitt.**

	<b>Diaré</b>	<b>Oppkast</b>	<b>Både diaré og oppkast</b>	<b>Ikke diaré eller oppkast</b>	<b>Totalt</b>
<b>Behandlet med NSAIDs tidligere</b>	6 (9,2 %)	7 (10,8 %)	4 (6,2 %)	48 (73,8 %)	<b>65</b>
<b>Ikke behandlet med NSAIDs tidligere</b>	7 (14,9 %)	7 (14,9 %)	4 (8,5 %)	29 (61,7 %)	<b>47</b>

Sju av de 65 hundene (10,8 %) som tidligere hadde blitt behandlet med NSAIDs, hadde fått bivirkninger ved tidligere NSAID-behandling. Fem hunder hadde oppkast og diaré én eller flere ganger, mens de to siste hundene fikk diaré/løs mage.

### **Dosering og administrering**

83 hunder (71,7 %) fikk dosering som følger produsentens anbefaling i Felleskatalogen. 23 (19,8 %) fikk lavere dose, mens 10 (8,6 %) fikk høyere dose. Hvis hundene som fikk opptil 10 % høyere eller lavere dose inkluderes i de som fikk riktig dosering, fikk 97 (83,6 %) riktig dosering.

Det er ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré ( $P = 0,76$ ) eller oppkast ( $P = 1$ ) mellom hunder som fikk lavere og riktig dose, mellom riktig og høyere dose (henholdsvis  $P = 1$  og  $P = 0,68$ ), eller mellom lavere og høyere dose (henholdsvis  $P = 0,63$  og  $P = 0,64$ ).

Alle de tre hundene som ble behandlet med firokoksib, fikk medikamentet én gang daglig.

Fem av hundene som fikk karprofen, fikk det to ganger daglig, mens den siste fikk det én

gang daglig. Av dem som fikk meloksikam, fikk 40 hunder det én gang daglig, mens én hund

fikk det to ganger daglig. Av hundene som fikk robenakoksib, fikk 59 hunder det én gang daglig, tre hunder fikk det to ganger daglig, og tre hunder fikk det annenhver dag.

Tre hundeeiere (2,4 %) krysset av for at de hadde gitt en dose høyere enn resepten én gang og to for at de hadde gjort det to-tre ganger (1,6 %). 119 hundeeiere (96,0 %) svarte at de ikke hadde gitt høyere dose enn angitt på resepten. Det var for få hunder til å avgjøre om dette hadde en effekt på forekomsten av diaré og/eller oppkast.

Tre hundeeiere (2,5 %) svarte at de hadde glemt å gi NSAID-medikamentet én gang, mens tre (2,5 %) glemte det to-tre ganger, og to (1,7 %) glemte det mer enn tre ganger. 110 hundeeiere (92,4 %) svarte at de ikke hadde glemt å gi medikamentet, og én hundeeier husket ikke om vedkommende hadde glemt å gi det.

24 hundeeiere (27,9 %) ga medisinen sammen med et måltid (innen 30 min før eller etter måltidet), 14 hundeeiere (16,3 %) ga det sammen med godbit, og 48 hundeeiere (55,8 %) ga medisinen alene (Tabell 7). Det var for få hunder som fikk hvert medikament til å si om mat påvirket forekomsten av diaré og/eller oppkast.

**Tabell 7. Antall hunder som fikk NSAID sammen med mat, godbit eller alene, fordelt på NSAID-preparat.**

	<b>Sammen med måltid</b>	<b>Utenom måltid, men med godbit</b>	<b>Utenom måltid eller godbit</b>
<b>Firokoksib</b>	2 (100,0 %)	0	0
<b>Karprofen</b>	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	0
<b>Meloksikam</b>	13 (40,6 %)	3 (9,4 %)	16 (50,0 %)
<b>Robenakoksib</b>	3 (7,5 %)	7 (17,5 %)	30 (75,0 %)
<b>Eier vet ikke hvilket NSAID hunden fikk</b>	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	2 (28, %)
<b>Totalt</b>	<b>24 (27,9 %)</b>	<b>14 (16,3 %)</b>	<b>48 (55,8 %)</b>



## **Årsak til avsluttet NSAID-behandling**

Av de 82 hundeeierne som svarte på spørsmålet om årsaken til at behandlingen med NSAID ble avsluttet, oppga 51 eiere (62,1 %) at behandlingen var avsluttet i henhold til resepten, 18 eiere (22,0 %) at de følte at hunden ikke hadde behov for NSAIDs, elleve eiere (13,4 %) at det skyldtes bivirkninger og én eier (1,2 %) at det skyldtes at hunden døde (dødsårsaken var larynksparese). Én av de elleve hundeeierne som oppga at behandlingen ble avsluttet på grunn av bivirkninger, krysset ikke av for at hunden hadde diaré og/eller oppkast i løpet av de 10-14 dagene etter veterinærbesøket.

Hos ti av de 40 hundene (25,0 %) som fikk diaré og/eller oppkast, ble NSAID-behandlingen avsluttet på grunn av bivirkninger. Fire av de 17 hundene (23,5 %) som fikk kun diaré, ble tatt av NSAIDs på grunn av bivirkninger. Tre av de 15 hundene (20,0 %) som hadde kun oppkast, ble tatt av NSAIDs på grunn av bivirkninger. Tre av de åtte hundene (37,5 %) med både diaré og oppkast ble tatt av NSAIDs på grunn av bivirkninger.

I tilfeller der NSAID-behandlingen ble seponert grunnet bivirkninger, var det ingen signifikant forskjell mellom hundene som fikk kun diaré og hundene som fikk kun oppkast ( $P = 1$ ), hundene som fikk kun diaré og hundene som fikk både diaré og oppkast ( $P = 0,64$ ), eller hundene som fikk kun oppkast og hundene som fikk både diaré og oppkast ( $P = 0,62$ ).

Totalt seks av hundene ble undersøkt av veterinær på grunn av diaré og/eller oppkast i løpet av de første 10-14 dagene etter veterinærbesøket. Av disse hadde to hunder kun diaré, én hund kun oppkast og tre hunder både diaré og oppkast. Disse seks hundene utgjorde 4,5 % av alle hundene i studien og 15,0 % av hundene med diaré og/eller oppkast. Tre av de seks

hundene fikk behandling hjemme, og de tre andre hundene ble lagt inn for behandling på klinikk. Av disse tre hadde to kun diaré og én både diaré og oppkast.

## Informasjon om bivirkninger

Et av spørsmålene hundeeierne svarte på, var om de hadde fått informasjon om mulige bivirkninger ved bruk av NSAIDs. 98 hundeeiere (75,9 %) svarte at de hadde fått informasjon om mulige bivirkninger, 29 hundeeiere (22,4 %) svarte at de ikke hadde fått informasjon, og tre eiere (2,3 %) husket ikke om de hadde fått det (Tabell 8). 22 hundeeiere (22,4 %) hadde fått informasjon fra to eller flere kilder.

Fordi informasjonen på resepten kom fra veterinæren, hadde til sammen 96 av hundeeierne (69,2 %) i praksis fått informasjon om mulige bivirkninger fra veterinæren. Seks eiere svarte at de kun hadde fått informasjon om bivirkninger fra pakningsvedlegget som fulgte med medikamentet. Disse ble inkludert i gruppen med dem som ikke hadde fått informasjon.

**Tabell 8. Kilder til informasjon om NSAID-bivirkninger. Antall og andel (%) hundeeiere er oppgitt.**

	<b>Antall<sup>3</sup></b>	<b>Prosentandel</b>
<b>Fått informasjon fra veterinær/dyreklinikk</b>	79	60,7 %
<b>Informasjon om bivirkninger på resepten</b>	32	24,6 %
<b>Fått informasjon på apoteket</b>	14	10,8 %
<b>Ikke fått informasjon</b>	29	22,4 %
<b>Husket ikke om de hadde fått informasjon</b>	3	2,3 %

---

<sup>3</sup> 22 hadde fått informasjon fra to eller flere kilder.

Forekomst av diaré og/eller oppkast hos hunder av eiere som fikk informasjon, var 31,6 %, mens den var 31,0 % hos dem som ikke fikk det. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av verken diaré ( $P = 0,44$ ) eller oppkast ( $P = 1$ ) hos hundene til disse eierne.

## **Diskusjon**

### **Representativt utvalg**

Totalt mottok 269 eiere spørreskjema på e-post etter å ha vært på veterinærbesøk ved NMBU Dyresykehuset – smådyr. Av disse svarte 136 eiere, som gir enn svarprosent på 50,6 %.

Hvilke eiere som valgte å delta i studien, hadde trolig en effekt på resultatene og utgjorde en potensiell feilkilde. Sannsynligvis ville en eier som opplevde at hunden ble syk med diaré og/eller oppkast, være mer motivert til å bidra til å dokumentere forekomsten av bivirkninger. På den andre siden er det også mulig at eiere som opplevde at hunden hadde diaré og/eller oppkast fikk så mye merarbeid i forbindelse med veterinærbesøket (for eksempel mindre søvn enn normalt på grunn av diaré og/eller oppkast om natten) at de dermed ikke hadde tid eller overskudd til å svare på spørreundersøkelsen.

### **Subjektivitet**

En viktig potensiell feilkilde er subjektivitet hos eierne som fylte ut skjemaet. Faktorer som kan vurderes ulikt av ulike eiere, er konsistens og farge på avføringen og hvorvidt hunden kaster opp eller regurgiterer. Etter vår erfaring er mange hundeeiere ivrige og oppmerksomme når det gjelder hunden sin og dens helse, og vil mest sannsynlig oppdage slike forandringer. Allikevel kan vi ikke utelukke at noen hunder hadde tilfeller av diaré eller oppkast som ikke ble oppdaget av eieren, men dette hadde trolig liten effekt på våre resultater.

I spørreskjemaet ble ikke begrepet diaré definert. Dette gir rom for at eiere vurderte hva som regnes som diaré ulikt, og noen eiere vurderte kanskje avføring som var løsere enn normalt som diaré mens andre oppga at hunden hadde diaré når avføringen var vandig. For å redusere risikoen for feilkategorisering av diaré kunne det vært hensiktsmessig å legge ved et skjema over ulike varianter av avføringskonsistens samt å dele avføringskonsistensen inn i flere kategorier.

For en eier kan det være vanskelig å vurdere hvorvidt hunden kaster opp eller regurgiterer, og det er heller ikke mulig å skille mellom oppkast og regurgitering ut ifra spørreskjemaet. For å unngå at regurgitering kategoriseres som oppkast kunne det vært hensiktsmessig å forklare forskjellen for eierne i spørreskjemaet.

### **Forekomst av diaré og oppkast**

Denne studien viste en forekomst av diaré og/eller oppkast på totalt 30,1 % de første 10-14 dagene etter veterinærbesøket. Diaré hadde en forekomst på 18,8 %, og oppkast hadde en forekomst på 17,3 %.

Ved sammenligning av disse resultatene med de potensielle bivirkningene som er oppgitt i Felleskatalogen, står det under preparatet Onsior (robenakoksib) at oppkast og løs avføring har en forekomst på >10 % ved bruk av preparatet, og at diaré har en forekomst på 1-10 % (4). Metacam vet (meloksikam) har beskrevet både diaré og oppkast som «rapportert i enkelte tilfeller hos hund» (4). Dette tyder på at vi i vår studie hadde en høyere forekomst av både diaré og oppkast hos hundene enn det som er oppgitt i Felleskatalogen. En mulig forklaring på dette er at rapportering av bivirkninger til Legemiddelverket er basert på frivillig

innrapportering. Trolig er en stor andel av de som rapporterer inn, veterinærer som jobber i klinisk praksis, og i en travel hverdag er det mulig at tilfeller av diaré og oppkast ikke rapporteres inn. Når veterinærer rapporterer inn til Legemiddelverket vil trolig også bivirkningene være mer uttalte og alvorlige enn i denne studien ettersom terskelen for å melde inn på eget initiativ er høyere. Det er mulig at diaré og oppkast sjeldnere rapporteres inn ettersom de er kjente bivirkninger av NSAIDs og ofte er selvbegrensende. Bivirkninger som er mer sjeldne og av større alvorlighetsgrad vil trolig i større grad rapporteres inn av veterinærer (5).

Ved sammenligning av forekomsten av diaré og oppkast i perioden 2-4 uker før det aktuelle veterinærbesøket og de første 10-14 dagene etter start av NSAID-behandlingen var det en høyere forekomst av både diaré og oppkast etter besøket. Forekomsten av diaré økte fra 7,7 % til 18,8 %, og forekomsten av oppkast økte fra 8,7 % til 17,3 %. Dette viser en tendens til en økt forekomst av både diaré og oppkast etter igangsetting av NSAID-behandling.

Det er flere potensielle feilkilder i denne sammenligningen av forekomst av diaré og oppkast før og etter veterinærbesøket. Stress relatert til et langvarig veterinærbesøk og innleggelse på klinikk vil muligens kunne bidra til utvikling av diaré hos hundene. Ved innleggelse eller i forbindelse med sykdom er det også mulig at noen hunder har skiftet fôr og at det kan forårsake GI-symptomer (32). Ettersom en stor andel av hundene som deltok i studien, fikk andre medikamenter relatert til kirurgiske inngrep, vil dette også kunne gi en høyere forekomst av diaré og oppkast etter veterinærbesøket som det ikke er mulig å avgjøre om skyldes NSAID-behandlingen. Det er heller ikke utenkelig at eierne følger nøyer med på hunden sin etter et veterinærbesøk og at da spesielt endret avføringskonsistens har større sannsynlighet for å oppdages i perioden etter besøket enn i perioden før.

Den norske studien som undersøkte forekomsten av diaré og oppkast hos unge hunder, viste en forekomst av diaré på 16,0 % i perioden fra 7 uker til 3-månedersalder og 5,4 % i perioden fra 18- til 25-månedersalder (16). Forekomsten av oppkast var 7,1 % mellom 7 uker og 3-månedersalder og 4,1 % fra 18- til 25-månedersalder. Det var en tendens til synkende forekomst av både diaré og oppkast ved økende alder hos hundene. Dette viser en lavere forekomst av både diaré og oppkast enn det som ble rapportert 10-14 dager etter det aktuelle veterinærbesøket og igangsatt NSAID-behandling i vår studie.

I studien fra Storbritannia fikk 14,9 % av hundene diaré og 18,9 % oppkast i løpet av en periode på to uker (17). Det vil si at denne studien viste tilnærmet samme forekomst av diaré og oppkast ved NSAID-behandling som vi fant. Det kunne vært hensiktsmessig å ha en kontrollgruppe til vår studie for å undersøke forekomsten av diaré og oppkast hos hunder som ikke fikk behandling med NSAID, og dermed undersøke om det er en signifikant forskjell i forekomsten av disse GI-bivirkningene.

### **Korrelasjon mellom kliniske symptomer og endoskopiske funn**

I vår studie ble kun kliniske symptomer (diaré og oppkast) registrert basert på innrapportering fra hundeeiere. Det er dermed ikke grunnlag for å si noe om utviklingen av lesjoner verken makroskopisk og mikroskopisk i GI-traktus hos hundene.

Studier av gastroduodenale ulcerasjoner og erosjoner hos hunder som behandles med meloksikam, viser at forekomsten av slike lesjoner er ukjent (14, 15). Studiene viste at enkelte hunder uten kliniske GI-symptomer hadde endoskopiske lesjoner, så forekomsten av gastroduodenale lesjoner er ikke alltid korrelert med verken diaré eller oppkast. Dette

stemmer godt overens med studier utført innen humanmedisin (10, 11). Det kan derfor spekuleres i om forekomsten av GI-lesjoner kan være høyere også i vår studie. Den kliniske relevansen av slike lesjoner er derimot ukjent ettersom de ikke gir kliniske symptomer hos hundene.

## **Signalement**

I denne studien ble det funnet en signifikant høyere medianvekt hos hundene som fikk kun diaré sammenlignet med dem som kun hadde oppkast, både diaré og oppkast og dem som verken fikk diaré eller oppkast. Vi undersøkte om store hunder oftere gjennomgikk kirurgi i denne studien og om dette kunne forklare vektforskjellen, men det var ikke tilfelle. Det var ingen signifikant forskjell i vekt mellom hunder som gjennomgikk kirurgi, og dem som ikke gjorde det. Indikasjonen for behandling var muligens ulik hos lette og tyngre hunder, men dette ble ikke undersøkt nærmere.

Hos hunder som hadde kun oppkast og hos hunder som hadde både diaré og oppkast, var medianvekten lavere (henholdsvis 11 og 8 kg) enn hos dem som hadde verken diaré eller oppkast (19 kg), men denne forskjellen var ikke signifikant. Siden det var relativt få hunder i vår studie, spesielt i gruppen som hadde både diaré og oppkast, ville det vært interessant med en studie med flere deltagere for å se om man da kunne finne en signifikant forskjell.

Ernæringsstatus (body condition score) var ikke inkludert i spørreskjemaet, og vi fikk derfor ikke undersøkt om over- eller undervekt kan ha en påvirkning på forekomst av diaré eller oppkast. Vi har ingen grunn til å anta at den høyere vekten hos hundene som fikk diaré, hadde sammenheng med overvekt, da mange raser ble inkludert og disse har et bredt vektspenn.

Ettersom det var en signifikant høyere vekt hos hundene som fikk diaré, hadde det vært interessant å vite om rase og genetikk hadde innvirkning på dette. Dessverre var det for få hunder av hver rase til å undersøke dette i vår studie. For å vurdere dette behøves det en større studie, med flere hunder av hver rase.

I vår studie fant vi en svært liten og ikke signifikant forskjell i medianalder mellom hundene som hadde diaré og/eller oppkast og hundene som ikke hadde det. Ettersom spørreskjemaet ble sendt ut til et bredt utvalg av eiere av hunder som ble behandlet med NSAIDs ved NMBU Dyresykehuset – smådyr, antar vi at aldersspennet er representativt for alderen hos hunder som blir behandlet med NSAIDs i studiepopulasjonen. Hos mennesker er det kjent at høy alder øker risikoen for GI-bivirkninger fra NSAIDs, men det finnes lite forskning på dette hos hunder (33). Våre funn tyder på at den økte risikoen man ser hos eldre mennesker, ikke er til stede hos eldre hunder. Samtidig er det viktig å understreke at vi kun har sett på kliniske symptomer fra GI-traktus, og vi har heller ikke undersøkt påvirkning på andre organsystemer, for eksempel nyre og lever. Det er derfor mulig at det kan være mikro-/makroskopiske lesjoner i GI-traktus og påvirkning på andre organsystemer som vi ikke kunne oppdage i denne studien.

## **Samtidig behandling med andre medikamenter**

### **Antibiotika systemisk**

Forekomsten av diaré og/eller oppkast hos hundene som fikk antibiotika systemisk, var 27,6 %, mot en forekomst på 30,8 % hos hundene som ikke fikk antibiotika. Det var ingen av hundene som fikk antibiotika som hadde både diaré og oppkast, men forekomsten hos hundene som ikke fikk, var 7,7 %. Det er sannsynlig at den noe lavere forekomsten av diaré



og/eller oppkast hos hundene som ble behandlet med antibiotika, skyldtes en tilfeldighet. Med tanke på at det var totalt 29 hunder som fikk antibiotika og 104 som ikke fikk det, hadde vi ikke et tilstrekkelig tallmateriale til å konkludere om denne sammenhengen.

Intestinale bakterier ser ut til å ha en rolle i utvikling av NSAID-induserte skader i tynntarmen. NSAIDs kan forstyrre tarmfloraen og føre til en fremvekst av gramnegative bakterier som forverrer skaden på slimhinnen ytterligere (8). Antibiotika kan også ha en potensiell negativ effekt på tarmfloraen hos verten både på kort og på lang sikt. Man trenger flere studier for å kunne si mer om disse effektene (33).

Med tanke på at det globalt er et økende problem med antibiotikaresistens anser vi det ikke som etisk forsvarlig å anbefale profylaktisk antibiotikabehandling ved behandling med NSAID for å forebygge utvikling av enteropati (34).

### **Andre medisiner**

Av hundene som ble behandlet med andre preparatene i tillegg til NSAID-behandlingen, var det for få hunder som fikk samme preparat til å kunne si noe om hvorvidt dette påvirket forekomsten av diaré og oppkast. Andre medisiner som ble gitt, var blant annet Forthyron (levotyroksinnatrium) og ulike preparater av øyedråper.

### **Forekomst av diaré og oppkast ved behandling med ulike NSAIDs**

Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré og oppkast mellom hundene som ble behandlet med robenakoksib og hundene som ble behandlet med meloksikam. Robenakoksib er en selektiv COX-2-hemmer, mens meloksikam er en ikke-selektiv COX-hemmer (5). Ved

bruk av selektive COX-2-hemmere opprettholdes flere av COX-1-enzymets oppgaver, og man tror derfor at denne type NSAIDs er assosiert med færre bivirkninger enn ikke-selektive COX-hemmere (6).

I en studie publisert i 2015 undersøkte forfatterne den rapporterte forekomsten av NSAID-induserte bivirkninger hos hunder og katter i Storbritannia (5). I denne studien fant de at bruk av selektive COX-2-hemmere var assosiert med en høyere forekomst av bivirkninger, i form av oppkast, letargi og død, sammenlignet med bruk av ikke-selektive COX-hemmere. Denne assosiasjonen mente forfatterne skyldtes Weber-effekten (5). Weber-effekten går ut på at når et nytt legemiddel får markedsføringstillatelse, øker antall bivirkningsrapporteringer frem til det når en topp etter omtrent to år. Deretter synker antall bivirkningsrapporteringer ettersom medikamentet og dets bivirkninger blir mer kjent (35). Selektive COX-2-hemmere er nyere og har hatt markedsføringstillatelse i kortere tid.

Weber-effekten var trolig ikke av betydning for resultatene i denne studien, ettersom hundeeiere ikke har det samme forholdet til hvor lenge et preparat har hatt markedsføringstillatelse. Terskelen for å melde om bivirkninger er trolig lavere når eier mottar et spørreskjema enn når man må rapportere inn til Legemiddelverket på eget initiativ.

### **Forekomst av diaré og oppkast hos hunder som gjennomgikk kirurgi**

Det var en signifikant høyere forekomst av oppkast hos hundene som gjennomgikk kirurgi enn hos hundene som ikke gjennomgikk kirurgi. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av diaré mellom disse to gruppene. Hvilke faktorer i forbindelse med kirurgi som forårsaket økt forekomst av oppkast var ikke mulig å identifisere og ligger utenfor formålet

med denne studien. Det ble heller ikke undersøkt om ulike typer kirurgiske inngrep hadde betydning for forekomst av diaré og oppkast etter veterinærbesøket.

I en studie fra 2017 undersøkte forfatterne blant annet prevalensen av postanestetisk diaré og oppkast og risikofaktorer assosiert med GI-bivirkninger hos hunder som gjennomgikk generell anestesi (36). I denne studien hadde 11,8 % av hundene diaré og 6,8 % oppkast etter anestesi. Forfatterne fant at faktorer som økt anestesiens lengde, endring av ventilasjonsmetode mellom spontan og mekanisk ventilasjon, valg av legemiddel til premedisinering, valg av analgetisk legemiddel og administrering av kolloider under anestesi var assosiert med økt forekomst av postanestetisk oppkast. De fant også at endring av dyrets leie, endring av ventilasjonsmetode og episoder med hypoksemi under anestesi viste assosiasjon med forekomst av diaré etter anestesi. I denne studien var det ingen signifikant sammenheng mellom administrering av NSAIDs postoperativt og forekomst av postoperativ diaré eller oppkast, men hunder som fikk NSAIDs 2-48 timer før operasjon, hadde en høyere forekomst av oppkast postoperativt (36).

Fordi det var en signifikant høyere forekomst av oppkast hos hundene som gjennomgikk kirurgi sammenlignet med hundene som ikke gjennomgikk kirurgi, kan man gå ut ifra at ikke alle rapporteringer av oppkast skyldtes NSAIDs. Dette kan være med på å forklare hvorfor studien vår hadde en høyere rapportert forekomst av diaré og oppkast enn hva som er rapportert i preparatomtalen til NSAID-preparatene (4).

### **Tidligere NSAID-behandling**

Omtrent halvparten av hundene hadde blitt behandlet med NSAIDs tidligere som ikke var relatert til det aktuelle veterinærbesøket. Forekomsten av bivirkninger ved tidligere NSAID-

behandlinger var hos disse hundene 10,8 %, som var betydelig lavere enn forekomsten av diaré og/eller oppkast (30,1 %) etter det aktuelle veterinærbesøket. En mulig forklaring på dette er at hunder som hadde fått bivirkninger av NSAID-behandling tidligere, ikke fikk NSAIDs igjen og dermed ikke var aktuelle kandidater for vår studie. I tillegg kan noen eiere ha glemt at hunden hadde hatt bivirkninger tidligere eller ikke ha oppfattet at mildere tilfeller av diaré og/eller oppkast kan ha hatt sammenheng med NSAID-behandling. En del hundeeiere har sterke meninger om hvilke NSAID-preparater de regner som trygge og ikke (1), og dette kan være med på å påvirke veterinærens valg av smertestillende medisin.

En mulig forklaring på at forekomsten av bivirkninger var lavere hos hunder som hadde fått NSAIDs ved en tidligere anledning, kan være at eierne til disse hundene var mindre bekymret for utvikling av bivirkninger fordi de hadde kjennskap til preparatene. Vi mistenker at dette førte til at eierne i mindre grad rapporterte inn små endringer i avføringskonsistens, og at det dermed ble en forskjell i hva disse to gruppene regner som diaré.

## **Dosering og administrering av medikamentet**

De fleste hundene fikk doseringer som stemmer med hva produsenten anbefaler i Felleskatalogen. En årsak til små avvik fra anbefalt dose, særlig ved meloksikammikstur, kan være at hundeeieren måtte oppgi vekt i hele kilo i spørreskjemaet, mens en del eiere fikk resept der vekten ble skrevet med én desimal. Dette fikk betydning særlig hos hunder med lav kroppsvekt.

En sannsynlig årsak til lavere dose enn anbefalt var at eier og veterinær prøvde å senke dosen til lavest mulig effektive dose. Dette er noe mange eiere og veterinærer ønsker (1), og som mange produsenter anbefaler (4). En studie som undersøkte den analgetiske effekten av

meloksikam hos hund ved gradvis reduksjon av dosen, fant at dosereduksjon kunne være mulig, men at effektiviteten varierte mellom individer (37). I vår studie kunne vi ikke se at reduksjon i dose hadde effekt på forekomsten av diaré eller oppkast. En reduksjon i dose kan også være økonomisk gunstig for eiere av hunder som står på langvarig NSAID-behandling.

En mulig feilkilde ved beregning av dose hunden fikk, var at eiere husket feil styrke, antall tabletter eller antall ganger daglig ved utfylling av spørreskjemaet, eller at de krysset av feil. Noen av eierne oppga doser som hadde stemt bedre overens med anbefalt dosering dersom hundene hadde fått en annen medikamentstyrke enn oppgitt i spørreskjemaet. Andre årsaker til feildosering kan være at veterinæren hadde skrevet feil styrke på resepten eller at apoteket leste feil på resepten og ga hundeeieren feil styrke. Eierne til én hund som hadde fått meloksikam og eierne til tre hunder som hadde fått robenakoksib, hadde krysset av for at medisinen var blitt gitt to ganger daglig, selv om disse kun skal gis én gang daglig (4). Det var for få hunder til å si om dette påvirket forekomsten av GI-bivirkninger.

Ti hunder (8,6 %) fikk en høyere dose enn produsentens anbefaling i Felleskatalogen. Både gastrointestinale og renale bivirkninger er doseavhengige (6), men i studien vår fant vi ingen signifikant forskjell i diaré og oppkast mellom dem som fikk høyere, lavere eller anbefalt dose. Ofte var avvikene fra den anbefalte dosen små og trolig ikke av særlig klinisk betydning.

Til sammen fem hundeeiere oppga at de hadde gitt høyere dose enn forskrevet én eller flere ganger, mens til sammen åtte hundeeiere oppga at de glemte å gi medikamentet én eller flere ganger. Muligens er det reelle antallet høyere fordi noen eiere ikke ønsket å innrømme at de hadde gjort feil, eller fordi noen hadde gjort feil uten å være klar over det. Ofte tåler hunder

høyere doser enn angitt (6), men i verste fall kan overdosering føre til økt forekomst av bivirkninger. Underdosering kan gi dårligere smertelindring.

I Felleskatologen står det at robenakoksib skal gis uten fôr eller minst 30 minutter før eller etter måltid (4). Meloksikam kan gis med eller uten fôr, mens det ikke er oppgitt informasjon om dette for karprofen og firokoksib. 75,0 % av hundeeierne ga robenakoksib uten mat, mens 25,0 % ga det med mat eller godbit. Onsior, som er det eneste preparatet med robenakoksib til hund i Norge, er i tablettform tilsatt smak, og ifølge produsenten spiser de fleste hunder tablettene frivillig. Det er likevel sannsynlig at en del hunder ikke ønsker å ta tablettene, og at noen eiere gir tablettene med mat eller godbit for å gjøre det mer fristende for hunden. Noen eiere har muligens ikke fått informasjon om hvordan tablettene skal gis, eller de har glemt det. Biotilgjengeligheten til noen legemidler, for eksempel Onsior, påvirkes av samtidig matinntak, og det er derfor viktig å følge produsentens anbefalinger (4).

### **Årsak til avsluttet NSAID-behandling**

Elleve eiere (13,4 %) oppga at behandlingen med NSAIDs ble avsluttet på grunn av bivirkninger, og ti av disse hundene hadde diaré og/eller oppkast. Hvilke bivirkninger den siste hunden hadde hatt, ble ikke oppgitt. Dette angir omtrent samme frekvens som hos mennesker, hvor ca. 10 % avslutter langvarig behandling grunnet bivirkninger (9).

Fem av hundene som avsluttet NSAID-behandlingen på grunn av bivirkninger, ble undersøkt av veterinær på grunn av diaré og/eller oppkast. Det vil si at totalt seks av hundene hvor NSAID-behandlingen ble seponert, ikke ble undersøkt av veterinær, men hvorvidt eieren kommuniserte med veterinær over for eksempel telefon, ble ikke oppgitt.

## **Informasjon om bivirkninger**

De fleste hundeeierne hadde fått informasjon om mulige bivirkninger, enten direkte fra veterinæren eller skrevet på resepten. Det er sannsynlig at noen av eierne som svarte at de ikke hadde fått eller som ikke husket om de hadde fått informasjon, egentlig hadde fått dette. Hvis hundeeiere er stresset eller får mye informasjon på en gang under et veterinærbesøk, er det ikke utenkelig at noe blir glemmt.

Veterinærer har plikt til å informere om mulige bivirkninger fra undersøkelser og behandlinger gjennom dyrehelsepersonelloven § 22 (38). I en studie fra Storbritannia fortalte flere veterinærer at lite tid under konsultasjoner førte til at de ikke alltid fikk gitt like mye informasjon om bivirkninger som de ønsket (1). Noen av hundeeierne som ble intervjuet i den samme studien, sa at de syntes det var vanskelig å finne gode informasjonskilder på egen hånd. Ettersom dyreeiere stoler på at de får nødvendig informasjon fra veterinæren, er det viktig at veterinæren gir informasjonen de skal. Å skrive informasjon på resepten eller på et eget skriv kan være nyttig for at eieren skal huske bedre og mer nøyaktig hva som ble sagt under konsultasjonen.

Et annet interessant funn var at 14 hundeeiere fikk informasjon om mulige bivirkninger på apoteket. Ved utlevering av reseptfrie legemidler har apotek plikt til å informere om «mulige skadelige effekter» gjennom forskrift om legemidler fra apotek §10-2, men de har ikke den samme plikten ved reseptbelagte legemidler (39). I og med at ingen legemidler til dyr er reseptfrie, er det veterinær som har ansvaret for å gi denne informasjonen til dyreeiere. Ved utlevering av reseptbelagte legemidler er det kun krav om at apoteket skal gi tilstrekkelig informasjon til at legemiddelet blir brukt riktig.

Vi finner ingen signifikant forskjell i rapportering av diaré og oppkast mellom eiere som har og ikke har fått informasjon om bivirkninger. Diaré og oppkast er vanlige og lett gjenkjennelige symptomer som hundeeiere enkelt oppdager, selv uten å ha fått informasjon om bivirkninger i forkant. Hvorvidt hundeeiere kobler diaré eller oppkast til NSAID-behandlingen kan være påvirket av om de har mottatt denne informasjonen. I vår studie koblet trolig flere eiere disse symptomene sammen med NSAID-behandlingen enn vanlig fordi de fylte ut et spørreskjema i ettertid.

## **Forebygging av GI-bivirkninger**

### **Mage- og tarmbeskyttende medikamenter**

For å redusere forekomsten av bivirkninger fra GI-traktus hos hunder som står på NSAIDs, er det innen både human- og veterinærmedisin undersøkt hvorvidt mage- og tarmbeskyttende medikamenter vil kunne ha effekt. Mye av kunnskapen om dette temaet i veterinærmedisin stammer fra humanmedisin. Retningslinjer for NSAIDs-bruk fra Avdeling for Klinisk Farmakologi ved St. Olavs hospital anbefaler å vurdere samtidig behandling med protonpumpehemmere (PPIs) hos mennesker med forøket risiko for GI-bivirkninger av NSAID-behandlingen (12).

I en konsensusuttalelse fra American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) fra 2008 vedrørende mage- og tarmbeskyttende medikamenter vurderte forfatterne effekten av protonpumpehemmere (PPIs), histamin type-2 reseptor antagonister (H<sub>2</sub>RAs), misoprostol og sukralfat gitt peroralt til hunder og katter (40). I sine retningslinjer for mage- og tarmbeskyttende medikamenter tar de utgangspunkt i at PPIs regnes som mer effektive enn H<sub>2</sub>Ras, misoprostol og sukralfat ved behandling av gastroduodenale ulcerasjoner og erosjoner



forårsaket av blant annet NSAIDs hos mennesker. I konsensusuttalelsen anbefales det derfor at PPIs burde regnes som standard medisinsk behandling av gastroduodenale ulcerasjoner og erosjoner også hos hund og katt (40).

Det er flere potensielle bivirkninger av PPIs. En av disse effektene er en forøket konsentrasjon av gastrin på grunn av tap av negativ feedback-mekanismer. Dette gir en trofisk effekt på mukosa i ventrikkelen som er satt i sammenheng med utvikling av tumorer hos rotter, men det er ikke gjort noen studier på dette hos hund. PPIs er vist å kunne øke overlevelsestiden av bakterier i øvre GI-traktus og dermed øke risikoen for bakteriell aspirasjonspneumoni (40).

Ved samtidig administrasjon av PPIs og NSAIDs kan PPIs øke risikoen for skade på mukosa ved å endre tarmfloraen i tynntarmen. Dysbiosen forårsaket av PPIs gir et økt antall gramnegative fakultativt anaerobe bakterier og vil kunne hemme bakteriene som har en beskyttende effekt på mukosa og dermed øke risikoen for NSAID-indusert slimhinneskade ytterligere. Spesielt området ved duodenal papilla er utsatt på grunn av utskilling av galle med høye konsentrasjoner av NSAIDs (40). På bakgrunn av de potensielt skadelige effektene ved samtidig administrasjon av PPIs og NSAIDs bør ikke behandling med disse medikamentene igangsettes uten tilstrekkelig indikasjon. Antibiotika og probiotika kan muligens motvirke skader som skyldes denne kombinasjonen av medikamenter, men det er ikke tilstrekkelig med studier på dette området (40).

### **Probiotika**

Basert på de positive effektene man har sett hos mennesker, er det også mulig at probiotika kan ha effekt ved behandling av NSAID-indusert enteropati hos hund. Probiotika er i bruk til

hund i dag, blant annet er det vanlig å bruke til hunder som har diaré (21). I studier har tilskudd av probiotika til hund vist en tendens til å ha en positiv effekt på GI-symptomer, men mange av studiene er basert på et begrenset antall hunder og har dermed liten styrke (24). Melkesyrebakterier er vist å bidra til å normalisere avføringskonsistensen hos hunder med akutt diaré og redusere forekomsten av *Clostridium perfringens* og *Enterococcus faecium* (41).

## Konklusjon

Totalt 30,1 % av hundene i studien fikk diaré og/eller oppkast i løpet av de første 10-14 dagene etter at de fikk utskrevet resept på NSAIDs. Av disse fikk 18,8 % diaré, og 17,3 % hadde oppkast.

Flere faktorer kan ha hatt innvirkning på forekomsten av diaré og oppkast, og det er ikke mulig å si sikkert hva som var årsaken til at hundene fikk diaré og/eller oppkast ut ifra våre data. Hunder kan få diaré og oppkast av mange ulike årsaker, og disse symptomene forekommer også hos en ellers frisk hundepopulasjon. Forekomsten av oppkast var signifikant høyere hos hundene som gjennomgikk kirurgi, og det var også en tendens til høyere forekomst av diaré.

Kjønn og alder hadde ingen påvirkning på forekomsten av diaré og oppkast. Vekt var en innvirkende faktor for utviklingen av GI-symptomer, og hundene som kun fikk diaré, hadde en signifikant høyere vekt. Grunnet få hunder fikk vi ikke undersøkt om hundens rase hadde en påvirkning på dette.

13,4 % av hundeeierne som svarte på spørsmålet om hvorfor hunden avsluttet behandlingen, rapporterte at dette skyldtes bivirkninger. Omtrent halvparten av disse eierne oppsøkte veterinær grunnet diaré eller oppkast.

For å kunne undersøke om forekomsten av diaré og oppkast var signifikant høyere hos hundene som fikk NSAIDs enn hos hunder som ikke fikk NSAIDs, hadde det vært behov for en kontrollgruppe fra samme studiepopulasjon. I denne studien ble det påvist en tendens til høyere forekomst av diaré og oppkast hos hundene etter igangsatt NSAID-behandling sammenlignet med perioden 2-4 uker før det aktuelle veterinærbesøket.

For å videre kunne dokumentere forekomsten av bivirkninger fra GI-traktus ved bruk av NSAIDs hos hund er det viktig at slike symptomer rapporteres inn når de forekommer. Veterinærer i klinisk praksis har et ansvar for å bidra til å dokumentere bivirkninger av NSAID-preparater ved å rapportere inn til Legemiddelverket.

Etttersom NSAIDs benyttes i stor grad innen veterinærmedisin og bivirkninger fra GI-traktus er relativt hyppig dokumentert, er dette et svært relevant område. Siden vi i denne studien kun hadde 133 deltagere, er det nødvendig å gjennomføre flere studier med et større antall hunder. Dette vil bidra til at man kan dokumentere sammenhengen mellom NSAID-behandling og forekomst av diaré og oppkast ytterligere og undersøke hvilke faktorer som har innvirkning.

På grunn av at studien vår om hundespesifikke melkesyrebakterier ikke ble fullført, fikk vi ikke selv undersøkt om dette kan ha effekt mot NSAID-induserte bivirkninger på GI-traktus. Litteraturen vi har lest, særlig fra humanmedisin, antyder at det kan ha en effekt, men det behøves flere studier. Innen veterinærmedisin er det oss bekjent ikke foretatt noen studier.

## **Takk til bidragsytene**

Vi ønsker å takke veilederne våre, Kristin Herstad, Ann-Katrin Llarena, Nicole Frost Nyquist og Ellen Skancke, for oppfølging og hjelp med oppgaven og Ane Nødtvedt for hjelp med statistikk. Vi ønsker også å takke Per-Olav Rusås for prosessering av rådata og Gina Fladmoe for korrekturlesing. Vi ønsker i tillegg å gi en stor takk til alle hundeeierne som tok seg tid til å fylle ut spørreskjemaet.

## **Summary**

*Title:* Prevalence of diarrhoea and vomiting in dogs treated with NSAIDs

*Authors:* Fjugstad, Trude; Ringvall, Kari Elisabeth; Rusås, Martine

*Supervisors:* Herstad, Kristin; Llarena, Ann-Katrin; Nyquist, Nicole Frost; Skancke, Ellen.  
Department of Companion Animal Clinical Sciences.

A questionnaire was sent to dog owners 10-12 days after their dog was prescribed NSAIDs at the NMBU University Animal Hospital. The study aimed to describe the prevalence of diarrhoea and vomiting after treatment was initiated. 133 dog owners responded. 12.8% of the dogs had diarrhoea, 11.3% of the dogs vomited and 6.0% of the dogs both vomited and had diarrhoea. Symptoms started one to three days (min-max <1 day->7 days) after the consultation for diarrhoea and after more than seven days for vomiting (<1 day->7 days). The median duration of symptoms was two days (1-10 days) for diarrhoea and one day (1-5 days) for vomiting. There was no significant difference in the prevalence of diarrhoea or vomiting between dogs receiving different NSAIDs. The median weight of dogs with diarrhoea was significantly higher than for dogs that vomited ( $P = 0.005$ ) and dogs without gastrointestinal

symptoms ( $P = 0.03$ ). Dogs that underwent surgery had a significantly higher prevalence of vomiting ( $P = 0.002$ ), but not of diarrhoea ( $P = 0.07$ ). Most dogs (71.7%) were given NSAIDs at dosages matching the manufacturers' recommendations. 13.4% of the dog owners terminated the NSAID treatment due to adverse effects.

## Referanser

1. Belshaw Z, Asher L, Dean RS. The attitudes of owners and veterinary professionals in the United Kingdom to the risk of adverse events associated with using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat dogs with osteoarthritis. *Preventive Veterinary Medicine*. 2016;131:121-6.
2. Felleskatalogen [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2020 [hentet 15.04.2020].  
Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ordbok/n>.
3. Duke-Novakovski T. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3rd ed: Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2016.
4. Felleskatalogen [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2020 [hentet 03.05.2020].  
Tilgjengelig fra: [www.felleskatalogen.no/](http://www.felleskatalogen.no/).
5. Hunt JR, Dean RS, Davis GND, Murrell JC. An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs and cats in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*. 2015;206(2):183-90.
6. Monteiro-Steagall BP, Steagall PVM, Lascelles BDX. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *2013;27:1011-9*.

7. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. 2018;500-14.
8. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? Journal of Gastroenterology. 2013;48(6):689-97.
9. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010;24(2):121-32.
10. Laine L. GI Risk and Risk Factors of NSAIDs. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2006;47:S60-S6.
11. Russell RI. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage—problems and solutions. Postgraduate Medical Journal. 2001;77(904):82-8.
12. Riktigere bruk av NSAIDs [Internett]. Oslo. St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim, Avd. for Klinisk Farmakologi; 2020 [hentet 10.05.2020]. Tilgjengelig fra:  
<https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/R%C3%A5d%20til%20helsepersonell/KUPP%20-%20Riktigere%20bruk%20av%20NSAIDs%20-%20190116.pdf>.
13. Lawson A. Monitoring side effects of long-term NSAID use in dogs with chronic osteoarthritis. In Practice. 2019;41(4):148.
14. Boston SE, Moens NMM, Kruth SA, Southorn EP, Boston SE. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. American journal of veterinary research. 2003;64(11):1369-75.

15. Eskafian H, Shojaee Tabrizi A, Ansari Lari M. Gastroscopic Study of Meloxicam, Tramadol, and Their Combined Administration on the Development of Gastric Injuries in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2017;32(3):109-13.
16. Sævik Bente K, Skancke Ellen M, Trangerud C. A longitudinal study on diarrhoea and vomiting in young dogs of four large breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2012;54(1):8.
17. Hubbard K, Skelly BJ, McKelvie J, Wood JLN. Risk of vomiting and diarrhoea in dogs. 2007:755.
18. Vinderola GE, Ouwehand, A. (Ed.), Salminen, S. (Ed.), von Wright, A. (Ed.). *Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2019.
19. FAO/WHO. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina 1-4 Oktober 2001.  
<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf> (02.05.2020)
20. Manninen TJK, Rinkinen ML, Beasley SS, Saris PEJ, Manninen TJK. Alteration of the canine small-intestinal lactic acid bacterium microbiota by feeding of potential probiotics. *Applied and environmental microbiology*. 2006;72(10):6539-43.
21. German AJ, Halladay LJ, Noble P-JM. First-choice therapy for dogs presenting with diarrhoea in clinical practice. *Veterinary Record*. 2010;167(21):810-4.
22. Benyacoub J, Czarnecki-Maulden GL, Cavadini C, Sauthier Trs, Anderson RE, Schiffrin EJ, et al. Supplementation of Food with *Enterococcus faecium* (SF68) Stimulates Immune Functions in Young Dogs. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(4):1158-62.

23. Marsella R, Santoro D, Ahrens K. Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2012;146(2):185-9.
24. Jensen AP, Bjørnvad CR. Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019;33(5):1849-64.
25. Tolbert MK. Diagnosis and Management of GI bleeding in Dogs. ACVIM 2019; College Station, TX, USA.
26. Unit. Oriano [Internett]. Trondheim; Unit 2020 [hentet 30.04.2020]. Tilgjengelig fra [https://bibsys-almaprimo.hosted.exlibrisgroup.com/primo-explore/search?vid=NMBU&lang=no\\_NO](https://bibsys-almaprimo.hosted.exlibrisgroup.com/primo-explore/search?vid=NMBU&lang=no_NO).
27. National Center for Biotechnology Information. PubMed® [Internett]. Bethesda; National Center for Biotechnology Information[hentet 26.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
28. Clarivate. Web of Science [Internett]. Clarivate 2020 [hentet 06.04.2020]. Tilgjengelig fra: [http://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch\\_input.do?product=WOS&search\\_mode=GeneralSearch&SID=C1snCVYA5dKoR3mQb7i&preferencesSaved=](http://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=C1snCVYA5dKoR3mQb7i&preferencesSaved=).
29. Social Science Statistics. Kruskal-Wallis Test Calculator [Internett]. San Diego; Jeremy Stangroom 2020 [hentet 23.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.socscistatistics.com/tests/kruskal/default.aspx>.
30. MathCracker.com Wilcoxon Rank-Sum Test Calculator [Internett]. MathCracker.com 2020 [hentet 28.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://mathcracker.com/wilcoxon-rank-sum#results>.



31. GraphPad Software. QuickCalcs [Internett]. San Diego; GraphPad Software 2018 [hentet 26.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/>
32. Willard MD. Disorders of the Intestinal Tract. In: Nelson RW, Couto CG, editors. Small animal internal medicine. 5th ed. ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier; 2014. p. 455-91.
33. Innes J, O'Neill T, Lascelles D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis. 2010;32:126-37.
34. Antibiotic resistance [Internett]. WHO; 2020 [hentet 09.05.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
35. Wallenstein E, Fife D. Temporal Patterns of NSAID Spontaneous Adverse Event Reports. Drug Safety. 2001;24(3):233-7.
36. Torrente C, Viguera I, Manzanilla EG, Villaverde C, Fresno L, Carvajal B, et al. Prevalence of and risk factors for intraoperative gastroesophageal reflux and postanesthetic vomiting and diarrhea in dogs undergoing general anesthesia. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 2017;27(4):397-408.
37. Wernham BGJ, Trumpatori B, Hash J, Lipsett J, Davidson G, Wackerow P, et al. Dose Reduction of Meloxicam in Dogs with Osteoarthritis-Associated Pain and Impaired Mobility. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2011;25(6):1298-305.
38. Dyrehelsepersonelloven. Lov av 15. juni 2001 nr 75: Lov om veterinærer og annet dyrehelsepersonell. Oslo 2001. <http://www.lovdata.no/all/hl-20010615-075.html> (28.04.2020).
39. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek. Oslo 1998. FOR-1998-04-27-455. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1998-04-27-455> (28.04.2020).

40. Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018;32(6):1823-40.
41. Gómez-Gallego C, Junnila J, Männikkö S, Hämeenoja P, Valtonen E, Salminen S, et al. A canine-specific probiotic product in treating acute or intermittent diarrhea in dogs: A double-blind placebo-controlled efficacy study. *Veterinary Microbiology*. 2016;197:122.

## Vedlegg

Vedlegg 1: Spørreskjemaet som ble sendt til hundeeierne som deltok i studien

Vedlegg 2: Rådata med svar fra hundeeierne

### Vedlegg 1: Spørreskjema som ble sendt til hundeeierne som deltok i studien

#### Informasjon til eiere

Takk for at du vil delta i denne undersøkelsen om bivirkninger ved bruk av NSAIDs (smertestillende/betennelsesdempende legemiddel) til hund. De fleste spørsmålene tar utgangspunkt i veterinærbesøket for 10-14 dager siden der du fikk informasjon om studien og oppga e-postadressen din. Det tar mellom 2 og 10 minutter å svare på undersøkelsen. Svarene behandles konfidensielt og vil kun bli benyttet til forskning. Din identitet vil holdes skjult. Når skjult identitet brukes i undersøkelser, vil ingen identifiserbar informasjon, som f.eks. nettlesertype og -versjon, IP-adresse, operativsystem eller e-postadresse, bli lagret med svaret. Dette er for å beskytte respondentens identitet. Vi ønsker å minne om at du må ha resepten eller selve NSAID-preparatet tilgjengelig for å kunne svare presist på noen av spørsmålene.

Spørsmål	Svaralternativer <sup>4</sup>
<b>Informasjon om databehandling</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jeg godtar behandlingen av mine personopplysninger i henhold til informasjonen gitt her</li><li>• Nei, jeg ønsker ikke å delta</li></ul>
<b>Hvilken rase er hunden din?</b>	Hundeeierne kunne velge én av 290 hunderaser
<b>Hvilket kjønn er hunden din?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hannhund</li><li>• Tispe</li></ul>
<b>Er hunden din kastret/sterilisert?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ja, hunden er kjemisk kastret med hormonchip</li><li>• Ja, hunden er kastret/sterilisert</li></ul>

<sup>4</sup> Hos noen av spørsmålene er svaralternativene forkortet, for eksempel er svaralternativene for hundens alder forkortet til «Hele antall år, fra 1-20 år», i stedet for å ramse opp alle tallene fra 1 til 20.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei, hunden er ikke kastret</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor gammel er hunden din?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Under 1 år</li> <li>• Hele antall år, fra 1-20 år</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor mye veier hunden din)?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hele antall kilo, fra 1-100 kg</li> <li>• Over 100 kg</li> </ul>
<b>Har du vært eier av hunden/bodd sammen med hunden hele dens liv?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei, jeg har overtatt hunden, men kjenner hundens tidligere historie</li> <li>• Nei, jeg har overtatt hunden, men kjenner ikke hundens tidligere historie</li> </ul>
<b>Hvor lenge er det siden forrige gang hunden din kastet opp?</b> <i>Om hunden kastet opp etter veterinærbesøket skal dette ikke nevnes her.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hunden min har aldri kastet opp</li> <li>• Mer enn 4 uker før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• 2-4 uker før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• 1-2 uker før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Mindre enn 1 uke før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Jeg husker ikke når hunden sist kastet opp</li> </ul>
<b>Hvor ofte har hunden pleid å kaste opp tidligere?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftere enn 1 gang i uken</li> <li>• 1 gang i uken eller sjeldnere</li> <li>• 1 gang i måneden eller sjeldnere</li> <li>• 1-2 ganger i året</li> <li>• Sjeldnere enn 1 gang i året</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Kastet hunden opp i løpet av de siste 3 dagene før veterinærbesøket?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei, hunden kastet ikke opp</li> <li>• Ja, hunden kastet opp en eller flere ganger</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor hyppig kastet hunden din opp (i løpet av de siste 3 dagene før veterinærbesøket)?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjeldnere enn 1 gang daglig</li> <li>• 1-2 ganger daglig</li> <li>• 3 ganger daglig eller oftere</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor lenge er det siden forrige gang hunden din hadde diaré? Om hunden hadde diaré etter veterinærbesøket skal dette ikke nevnes her.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hunden min har aldri hatt diaré</li> <li>• Mer enn 4 uker før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• 2-4 uker før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 uke før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Mindre enn 1 uke før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Jeg husker ikke når hunden sist hadde diaré</li> </ul>
<b>Hvor ofte har hunden din hatt diaré tidligere?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftere enn 1 gang i uken</li> <li>• 1 gang i uken eller sjeldnere</li> <li>• 1 gang i måneden eller sjeldnere</li> <li>• 1-2 ganger i året</li> <li>• Sjeldnere enn 1 gang i året</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hadde hunden din diaré i løpet av de siste 3 dagene før veterinærbesøket?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei, hunden hadde ikke diaré</li> <li>• Ja, hunden hadde diaré en eller flere ganger</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor hyppig hadde hunden din diaré (i løpet av de siste 3 dagene før veterinærbesøket)?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjeldnere enn 1 gang daglig</li> <li>• 1-2 ganger daglig</li> <li>• 3 ganger daglig eller oftere</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hva er årsaken til at hunden din ble behandlet med NSAID (f.eks. Metacam, Loxicom, Onsior, Previcox eller Rimadyl) i forbindelse med veterinærbesøket for 10-14 dager siden <i>Flere svaralternativer mulig</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudproblemer (inkludert ørebetennelse og våteksem)</li> <li>• Benbrudd</li> <li>• Kastrering/sterilisering</li> <li>• Patellaluksasjon</li> <li>• Sår/bittskade</li> <li>• Uspesifikke smerter</li> <li>• Tannproblem</li> <li>• Feber</li> <li>• Analsekkesbetennelse</li> <li>• Korsbåndsskade</li> <li>• Halthet/smerter i ledd</li> <li>• Kloskade</li> <li>• Ryggproblemer (prolaps og annet)</li> <li>• Annen årsak</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvis annen årsak, beskriv:</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Hvis hunden har fått en diagnose av veterinæren så skriv den gjerne her</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Gjennomgikk hunden din et kirurgisk inngrep/operasjon?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Når ble behandlingen med NSAIDs (f.eks. Metacam, Loxicom, Onsior, Previcox eller Rimadyl) startet opp?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etter veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• 1 uke eller mindre før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Mer enn 1 uke før veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Jeg vet ikke når behandlingen ble startet opp</li> </ul>
<b>Hvilket/hvilke NSAIDs fikk hunden din FØR veterinærbesøket? Flere svaralternativer mulig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cimikoksib (Cimalgex)</li> <li>• Firokoksib (Previcox)</li> <li>• Karprofen (Canicarlal eller Rimadyl)</li> <li>• Mavakoksib (Trocoxil)</li> <li>• Meloxicam (Inflacam, Loxicam eller Metacam)</li> <li>• Robenakoksib (Onsior)</li> <li>• Hunden fikk et annet NSAID-medikament</li> <li>• Jeg vet ikke hvilket NSAID-medikament hunden fikk</li> </ul>
<b>Hvis annet NSAID-medikament, hva het dette/disse?</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Hva heter NSAID-preparatet som hunden din har fått ETTER veterinærbesøket for 10-14 dager siden?</b> <i>Dersom hunden din har fått mer enn ett NSAID (f.eks. først Rimadyl og deretter Metacam), ønsker vi at du svarer for det preparatet som hunden har fått i flest dager.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hunden min har ikke fått NSAID etter veterinærbesøket for 10-14 dager siden</li> <li>• Cimikoksib (Cimalgex)</li> <li>• Firokoksib (Previcox)</li> <li>• Karprofen (Canicarlal eller Rimadyl)</li> <li>• Mavakoksib (Trocoxil)</li> <li>• Meloxicam (Inflacam, Loxicam eller Metacam)</li> <li>• Robenakoksib (Onsior)</li> <li>• Hunden fikk et annet NSAID-medikament</li> <li>• Jeg vet ikke hvilket NSAID-medikament hunden fikk</li> </ul>
<b>Hvis annet NSAID-medikament, hva het dette?</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Hva var årsaken til at hunden din ikke fikk NSAIDs etter veterinærbesøket for 10-14 dager siden?</b> <i>Flere svaralternativer mulig</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hunden hadde oppkast/diaré</li> <li>• Hunden virket ikke å ha smerter</li> <li>• Jeg glemte å gi medikamentet</li> <li>• Fikk ikke med resept fra veterinær</li> <li>• Det er vanskelig å gi hunden medisiner</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medisinen var for dyr</li> <li>• Annen årsak</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Cimikoksib (Cimalgex) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletter 8 mg</li> <li>• Tabletter 30 mg</li> <li>• Tabletter 80 mg</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Firokoksib (Previcox) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletter 57 mg</li> <li>• Tabletter 227 mg</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Karprofen (Canicarl eller Rimadyl) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablett 20 mg</li> <li>• Tablett 40 mg</li> <li>• Tablett 50 mg</li> <li>• Tablett 100 mg</li> <li>• Tablett 160 mg</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Mavakoksib (Trocoxil) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablett 30 mg</li> <li>• Tablett 75 mg</li> <li>• Tablett 95 mg</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Meloxicam (Inflacam, Loxicam eller Metacam) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett eller mg/ml mikstur) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikstur 0,5 mg/ml</li> <li>• Mikstur 1,5 mg/ml</li> <li>• Tabletter 1 mg</li> <li>• Tabletter 2,5 mg</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvilken styrke av Robenakoksib (Onsior) har hunden din fått?</b>  <i>Informasjon om styrken (mg/tablett) finner du på medikamentpakningen og resepten.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablett 5 mg</li> <li>• Tablett 10 mg</li> <li>• Tablett 20 mg</li> <li>• Tablett 40 mg</li> </ul>
<p><b>Hvis annet NSAID-medikament, hva var styrken? Informasjon om styrken (mg/tablett eller mg/ml mikstur) finner du på medikamentpakningen og resepten.</b></p>	<i>Fritekst</i>
<p><b>Hvor mange ml har hunden fått ved hver medisinerings? (Hvis du har gitt mikstur til merke på doseringssprøyte og ikke vet antall ml skriver du f.eks. "til merke for 20 kg hund").</b></p>	<i>Fritekst</i>
<p><b>Hvor mange tabletter har hunden fått ved hver medisinerings?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/2 tablett</li> <li>• 1 tablett</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 1/2 tablett</li> <li>• 2 tabletter</li> <li>• 2 1/2 tablett</li> <li>• 3 tabletter</li> <li>• 3 1/2 tablett</li> <li>• 4 tabletter</li> <li>• Annen mengde</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvis annen mengde, angi antall tabletter her</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Hvor mange ganger daglig har hunden fått NSAID-medikamentet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 gang annenhver dag</li> <li>• 1 gang daglig</li> <li>• 2 ganger daglig</li> <li>• 3 ganger daglig</li> <li>• Annen doseringsfrekvens</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvis annen doseringsfrekvens, angi antall ganger per dag</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Hvor mange dager har hunden fått NSAID-medikamentet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antall dager fra 1-14 dager</li> <li>• Mer enn 14 dager</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Har du i løpet av denne perioden glemt å gi hunden NSAID-medikamentet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, 1 gang</li> <li>• Ja, 2-3 ganger</li> <li>• Ja, mer enn 3 ganger</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Har du i løpet av denne perioden ved noen anledning gitt høyere dosering eller oftere enn angitt på resepten?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, 1 gang</li> <li>• Ja, 2-3 ganger</li> <li>• Ja, mer enn 3 ganger</li> <li>• Nei</li> </ul>
<b>Får hunden fremdeles behandling?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvorfor er behandlingen avsluttet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det var vanskelig å få i hunden medisiner</li> <li>• Behandling ferdig i hht resept</li> <li>• Jeg følte ikke hunden hadde behov</li> <li>• Jeg glemte å gi medikamentet</li> <li>• Pga. bivirkninger (f.eks. oppkast/diaré)</li> <li>• Annen årsak</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>



<p><b>Har hunden din fått medisinen (NSAID-medikamentet) samtidig med et måltid? (dvs. innen 30 minutter)<sup>5</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, samtidig med et måltid</li> <li>• Nei, utenom måltid</li> <li>• Utenom måltid, men med godbit</li> </ul>
<p><b>Har hunden din fått noen andre reseptbelagte medisiner enn i forbindelse med veterinærbesøket for 10-14 dager siden?</b>  <b>Eksempler på andre medikamenter kan være antibiotika (som f.eks. Synulox, Keflex eller Clamoxyl), kortison (Prednisolon eller Prednicortone) eller andre smertestillende medisiner (som Tramadol eller Durogesic smertepaster).</b>  <i>Dersom hunden din står på faste medisiner for andre sykdommer, skal disse ikke nevnes her.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hva heter den/de andre medisinen(e)?</b></p>	<p><i>Fritekst</i></p>
<p><b>Har hunden din hatt oppkast eller diaré i løpet av de siste 10-14 dagene etter veterinærbesøket?</b>  <i>Flere svaralternativer mulig</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, hunden har kastet opp</li> <li>• Ja, hunden har hatt diaré</li> <li>• Nei, hunden har ikke hatt oppkast eller diaré</li> <li>• Vet ikke om hunden har hatt oppkast eller diaré</li> </ul>
<p><b>Når startet hunden din å kaste opp?</b>  <i>Oppgi antall dager fra veterinærbesøket for 10-14 dager siden til hunden kastet opp første gang</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Innen 1 dag etter veterinærbesøket</li> <li>• 1-3 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• 4-7 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• Mer enn 7 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Har hunden din fremdeles oppkast?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvor mange dager har hunden kastet opp?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antall dager, fra 1-14 dager</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvor mange ganger daglig har hunden kastet opp?</b>  <i>Oppgi maksimalt antall ganger daglig hunden har kastet opp i løpet av de siste 10-14 dagene</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjeldnere enn 1 gang daglig</li> <li>• Ikke oftere enn 1 gang daglig</li> <li>• Ikke oftere enn 2-3 ganger daglig</li> <li>• Ikke oftere enn 4-5 ganger daglig</li> <li>• Mer enn 5 ganger daglig</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Har det vært blod i oppkastet?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> </ul>

<sup>5</sup> Kun hundeeierne som svarte på spørreskjemaet via Nettskjema, fikk dette spørsmålet.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor mange ganger har du sett blod i oppkastet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antall ganger, fra 1-5 ganger</li> <li>• Mer enn 5 ganger</li> <li>• Jeg vet ikke hvor mange ganger</li> </ul>
<b>Når fikk hunden din diaré?</b> <i>Oppgi antall dager fra veterinærbesøket for 10-14 dager siden til hunden fikk diaré første gang</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Innen 1 dag etter veterinærbesøket</li> <li>• 1-3 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• 4-7 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• Mer enn 7 dager etter veterinærbesøket</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Har hunden fremdeles diaré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor mange dager har hunden hatt diaré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antall dager, fra 1-14 dager</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Hvor mange ganger daglig har hunden hatt diaré?</b> <i>Oppgi maksimalt antall ganger daglig hunden har hatt diaré i løpet av de siste 10-14 dagene</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjeldnere enn 1 gang daglig</li> <li>• 1 gang daglig</li> <li>• 2-3 ganger daglig</li> <li>• 4-5 ganger daglig</li> <li>• Mer enn 5 ganger daglig</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Har hunden din fått behandling for oppkast eller diaré i løpet av de siste 10-14 dagene?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, hunden har fått behandling (f.eks. probiotika, førskifte, medisiner)</li> <li>• Nei, hunden har ikke fått behandling</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Har hunden blitt undersøkt av veterinær pga. oppkast og/eller diaré i løpet av de siste 10-14 dagene</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, hunden har blitt undersøkt av veterinær, og blitt behandlet hjemme</li> <li>• Ja, hunden har blitt undersøkt av veterinær og har blitt lagt inn for behandling på klinikk</li> <li>• Nei, hunden har ikke blitt undersøkt av veterinær</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<b>Når ble behandlingen med NSAID-medikamentet avsluttet?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Før hunden fikk oppkast og/eller diaré</li> <li>• Samme dag som hunden fikk oppkast og/eller diaré</li> <li>• Dagen etter hunden fikk oppkast og/eller diaré</li> <li>• Mer enn 1 dag etter at hunden fikk oppkast og/eller diaré</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>

<p><b>Ble det gitt informasjon om NSAIDs-relaterte bivirkninger i forbindelse med NSAIDs-behandlingen?</b> <i>Flere svaralternativer mulig</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, fra veterinær/dyreklinikk</li> <li>• Ja, det stod informasjon om bivirkninger på resepten</li> <li>• Ja, jeg fikk informasjon på apoteket</li> <li>• Nei</li> <li>• Ja, fra annen kilde</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvis annen kilde, beskriv:</b></p>	<p><i>Fritekst</i></p>
<p><b>Har hunden din har hatt andre symptomer/ komplikasjoner etter veterinærbehandlingen (ikke oppkast/diaré)?</b> <i>Eksempelvis feber eller komplikasjoner etter kirurgi dersom hunden har blitt operert</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Vennligst beskriv symptomene/ komplikasjonene</b></p>	<p><i>Fritekst</i></p>
<p><b>Har hunden din noen kjente sykdommer/diagnoser (f.eks. hoftedysplasi, diabetes, nyresykdom, lavt stoffskifte, fordøyelsesproblematikk eller allergier)?</b> <i>Årsaken til hundens veterinærbesøk for 10-14 dager siden skal ikke nevnes her</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Står hunden din fast på noen medisiner (f.eks. allergimedisin, smertestillende medisin, kortison og medisin for hjertesykdom eller epilepsimedisin)?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hva heter medisinene?</b></p>	<p><i>Fritekst</i></p>
<p><b>Har hunden din fått NSAIDs tidligere (ikke relatert til veterinærbesøket for 10-14 dager siden)?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nei</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Hvor mange ganger tidligere har hunden din fått NSAIDs?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antall ganger, fra 1-5 ganger</li> <li>• Mer enn 5 ganger</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>
<p><b>Tidligere NSAIDs-behandling av hunden din har vært ...</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortvarig (mindre enn 1 uke sammenhengende behandling)</li> <li>• Langvarig (mer enn 1 uke sammenhengende behandling)</li> <li>• Både kortvarig og langvarig</li> <li>• Vet ikke</li> </ul>

<b>Har hunden fått bivirkninger av tidligere NSAIDs-behandling?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ja</li><li>• Nei</li><li>• Vet ikke</li></ul>
<b>Hvilke bivirkninger har hunden din fått? (f.eks. oppkast, diaré, blødningsforstyrrelse, nyresykdom)</b>	<i>Fritekst</i>
<b>Har du noen kommentarer eller spørsmål til undersøkelsen, vennligst beskriv her. Inkluder gjerne noen ord om hvordan det går med hunden i dag.</b>	<i>Fritekst</i>



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

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