



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2021, 15 stp

Differensiering i smådyrmedisin

Utbrudd av akutt hemoragisk diarésyndrom hos hund høsten 2019; en sammenligning av klinisk presentasjon og behandling ved NMBU Smådyrklubnikken og Evidensia Oslo Dyresykehus

An outbreak of acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs autumn 2019; a comparison of clinical presentation and treatment at NMBU University Animal Hospital and Evidensia Oslo Animal Hospital

Mia Lunder Krogen og Julie Robbestad
Kull 2015

Veiledere: Anita Haug Haaland og Ellen Skancke

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag	4
Definisjoner og forkortelser	6
Innledning.....	8
Formål	10
Materiale og metoder	11
Studiedesign	11
Studiepopulasjoner	11
Hunder fra NMBU Smådyrklinikkens journalsystem.....	11
Hunder fra EODS' journalsystem	12
Registrering av variabler	12
Hunder fra NMBU Smådyrklubben og EODS	13
Deskriptiv statistikk.....	14
Statistiske metoder	17
Resultater.....	18
Signalement.....	18
Klinisk presentasjon	20
Blodprøveresultater	22
Behandling	24

Pasientene med fatalt utfall	30
Diskusjon.....	31
Signalement.....	31
Klinisk presentasjon	32
Blodprøveresultater	35
Hematokrit.....	35
Totalprotein	36
Leukocytter.....	37
CRP	38
Behandling	39
Væskebehandling	39
Fordøyelsesfarmaka	39
Analgesi.....	42
Probiotika	44
Antibiotika.....	45
Annen behandling	48
Pasienter med fatalt utfall.....	48
Konklusjon	49
Takk til bidragsyttere.....	50
Summary	51
Referanser.....	53

Sammendrag

Tittel: Utbrudd av akutt hemoragisk diarésyndrom hos hund høsten 2019; en sammenligning av klinisk presentasjon og behandling ved NMBU Smådyrklubben og Evidensia Oslo Dyresykehus

Forfattere: Mia Lunder Krogen og Julie Robbestad

Veiledere: Anita Haug Haaland og Ellen Skancke, Institutt for sports- og familiedyrmedisin.

Akutt hemoragisk diarésyndrom (AHDS) er en sykdom med hittil ukjent etiologi som er vanlig forekommende hos hunder. Sykdommen karakteriseres ved akutt inntreden av profus hemoragisk diaré, ofte ledsaget av oppkast, letargi, hyporeksi, hypotermi og hemokonsentrasjon. Sykdommen er potensielt dødelig, men prognosen er vanligvis god dersom det iverksettes aggressiv og adekvat støttebehandling. Høsten 2019 ble det registrert en økning i antall tilfeller av AHDS hos hunder hovedsakelig i Østlandsregionen, flere med fatale utfall. I den forbindelse iverksatte Mattilsynet, Veterinærinstituttet og NMBU et omfattende kartleggingsarbeid med hensyn til fellestrekk hos affiserte hunder, i håp om å avdekke en mulig årsak. Majoriteten av hundene hørte hjemme i noen fylker på Østlandet, og bakterien *Providencia alcalifaciens* ble påvist hos mange av pasientene. Bakterien ble imidlertid også påvist hos et fåtall klinisk friske hunder.

Denne studien ønsket å sammenligne hunder med AHDS hospitalisert ved henholdsvis NMBU Smådyrklubben og Evidensia Oslo Dyresykehus under utbruddet høsten 2019 i perioden 01.08.19 - 31.10.19. Data vedrørende aktuelle pasienter er innhentet ved hjelp av begge klinikkens journalsystem. Vi ønsket å evaluere forskjeller og likheter mellom

klinikkene med hensyn på pasientenes signalement, kliniske presentasjon, blodprøveresultater og behandling.

Resultatene viste enkelte likhetstrekk mellom studiepopulasjonene med hensyn på kjønn og rase, samt enkelte av de kliniske parametere som hjertefrekvens og temperatur. Andelen kritiske pasienter og pasienter med fatalt utfall var relativt lav ved begge sykehus. Det var imidlertid også enkelte forskjeller; NMBU hadde en eldre studiepopulasjon samt en tilsynelatende høyere andel pasienter med nedsatt allmenntilstand ved ankomst, i tillegg til en lengre hospitaliseringsperiode for sine pasienter. Det var også forskjeller når det gjaldt blodprøveresultatene, men dette skyldtes trolig bruk av ulike analyseinstrumenter.

Behandlingen ved de respektive sykehus var ulik med hensyn på andel pasienter behandlet og hvilke virkestoff som ble administrert. EODS administrerte mer antibiotika og fordøyelsesfarmaka til sine pasienter i forhold til NMBU. Med hensyn på analgetika og probiotika ble dette administrert i større grad til pasientene ved NMBU i forhold til EODS, men forskjellene var dog små og kan dermed være uten signifikans.

Definisjoner og forkortelser

AHDS

Akutt hemoragisk diarésyndrom er en utelukkelsesdiagnose (Unterer et al., 2015), som karakteriseres av plutselig inntreden av profus hemoragisk diaré, oppkast og letargi (Mortier et al., 2015). Hyporeksi, hypotermi (Haaland et al., 2020) og hemokonsentrasjon er også observert hos slike hunder (Haaland et al., 2020; Unterer et al., 2011). Etiologien er ofte ukjent (Unterer et al., 2011).

HGE

Begrepet hemoragisk gastroenteritt beskriver en inflammasjonsstilstand i ventrikkel og tarm med blødning.

CRP

C- reaktivt protein er et akutfaseprotein som produseres i lever. Konsentrasjonen av denne markøren øker raskt ved akutt inflammasjon, og kan være en god indikasjon på systemisk inflammasjon (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-a).

TP

Totalprotein er summen av alt protein i serum eller plasma. Dette inkluderer i all hovedsak albumin og globulin, men også fibrinogen og akutfaseproteiner (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-e; Vetconnect PLUS, 2013).

EODS

Evidensia Oslo Dyresykehus

NMBU

Norges miljø - og biovitenskapelige universitet

FISH

Fluorescence in situ hybridization (Bayani & Squire, 2004)

BAR

Bright, alert and responsive

Innledning

Høsten 2019 ble det registrert en økning i antall tilfeller av hunder med akutt hemoragisk diaré på Østlandet (Mattilsynet, 2021; Norsk Veterinærinstitutt, 2019). Dette ble raskt omtalt som et sykdomsutbrudd i mediasammenheng, og førte til stor bekymring og frykt hos mange hundeeiere. Akutt hemoragisk diarésyndrom (AHDS) er en ikke sjelden forekommende tilstand hos hunder (Abd El-Baky et al., 2017), men i dette utbruddet var det et unormalt stort antall som innenfor en kort tidsperiode ble alvorlig og tidvis svært alvorlig syke. I enkelte tilfeller var forløpet også perakutt, noe som ble ansett som uvanlig (Norsk Veterinærinstitutt, 2019).

Akutt hemoragisk diarésyndrom ble tidligere omtalt som hemoragisk gastroenteritt (HGE). Begrepet hemoragisk gastroenteritt antyder en inflammatorisk tilstand i ventrikkel og tarm med blødning. Endoskopiske studier av hunder med akutt hemoragisk diaré og oppkast har derimot vist at lesjonene i mukosa er begrenset til tynn- og tykktarm. Begrepet HGE kan derfor være misledende, og AHDS er foreslått som et mer korrekt begrep (Rudolph et al., 2018; Unterer et al., 2014; Unterer et al., 2015).

Akutt hemoragisk diarésyndrom karakteriseres av plutselig inntreden av profus hemoragisk diaré, oppkast og letargi (Mortier et al., 2015). Hyporeksi, hypotermi (Haaland et al., 2020) og hemokonsentrasjon er også observert hos slike hunder (Haaland et al., 2020; Unterer et al., 2011). Etiologien er ofte ukjent (Unterer et al., 2011). Oppkast (Unterer & Busch, 2021) med utvikling av hematemese er også vanlig (Unterer et al., 2015). Unge til middelaldrende hunder og miniatyrhunder synes å være predisponert, men større raser og hunder i alle aldre kan affiseres (Abd El-Baky et al., 2017; Gallagher, 2020; Mortier et al., 2015).

Hemokonsentrasjon (Unterer et al., 2011), forhøyet CRP (Haaland et al., 2020) og hypoalbuminemi (Mortier et al., 2015) er tidligere observerte funn hos slike hunder. Dersom de kliniske tegn samsvarer og ingen annen kjent årsak til pasientens symptomer kan identifiseres, kan en presumptiv AHDS-diagnose stilles (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2015).

Etiologien ved AHDS er per i dag ukjent, men mange mulige årsaker har vært diskutert og undersøkt (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). *Clostridium perfringens* enterotoksin (Cave et al., 2002), autoimmune mekanismer, infeksiose årsaker og allergiske mekanismer har blant annet vært foreslått som en del av etiologien ved AHDS (Unterer et al., 2014). I forbindelse med AHDS-utbruddet høsten 2019 ble flere potensielt kjente infeksiose, toksiske og diettrelaterte årsaker utelukket basert på kliniske og patologiske funn, samt mikrobiologisk dyrkning og molekylærdiagnostikk. Den vanligste fellesobservasjonen fra disse undersøkelser var isolasjon av *Providencia alcalifaciens* og *Clostridium perfringens*, hvor *Providencia alcalifaciens* ble funnet dypt i lesjoner i tarm ved hjelp av FISH hybridiseringsteknikk (Haaland et al., 2020).

AHDS kan potensielt være en livstruende tilstand, men vanligvis sees en rask klinisk bedring bare med symptomatisk støttebehandling, hvor intravenøs væskebehandling er ansett som det mest essensielle (Mortier et al., 2015; Unterer & Busch, 2021). Antiemetika, syrenøytraliserende og analgetika er en del av den vanlige støttebehandlingen ved AHDS (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). Bruk av antibiotika ved hemoragisk diaré er vanlig praksis i flere europeiske land, hvor metronidazol og amoxicillin er de hyppigst brukte preparatene (De Briyne et al., 2014; Hughes et al., 2012).

Effekten og nødvendigheten av antibiotikabehandling i denne forbindelse er derimot omdiskutert (Ortiz et al., 2018; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015).

Formål

Formålet med studien var å sammenligne hunder med AHDS hospitalisert i over ett døgn ved henholdsvis NMBU Smådyrklubben og Evidensia Oslo Dyresykehus (EODS) i perioden 01.08.19-31.10.19. Vi ønsket å evaluere forskjeller og likheter mellom klinikkene med hensyn på pasientenes signalement, kliniske presentasjon, blodprøveresultater og behandling.

Materiale og metoder

Studiedesign

Dette er en retrospektiv deskriptiv studie av utvalgte hunder med AHDS hospitalisert i over ett døgn ved NMBU Smådyrklivikken og Evidensia Oslo Dyresykehus fra perioden 01.08.19 - 31.10.19. Studieenheten er hunder. Studiepopulasjonen er hunder med blodig diaré hospitalisert i over ett døgn ved de respektive sykehus i nevnte periode. Inklusjonskriterier er blodig diaré og hospitalisering i over ett døgn.

Studiepopulasjoner

Denne studien benyttet seg av tre studiepopulasjoner av hunder. Alle hunder var hospitalisert med AHDS i over ett døgn ved NMBU eller EODS i perioden 01.08.19 - 31.10.19.

Én studiepopulasjon bestod av pasientene ved NMBU, én av pasientene ved EODS, og én bestod av de to studiepopulasjonene sammenlagt som en totalpopulasjon.

Hunder fra NMBU Smådyrklivikkens journalsystem

Metadata fra hunder med AHDS fra utbruddet eksisterte allerede på NMBU, og utvalgte variabler ble selektert fra dette datasettet for å lage et datasett til denne studien. Pasientene som oppfylte inklusjonskriteriene, var 77 stk. Eiersamtykke var innhentet i forbindelse med en annen pågående studie.

Hunder fra EODS' journalsystem

Etter avgrensning av dato (01.08.19 - 31.10.19) og art (hund), ble følgende søk gjort i anamnesefeltet i journalsystemet Sanimalis: “HGE”, “AHDS”, “Blodig diaré” (e, è) “hemoragisk diaré” (e, è). Dette resulterte i journaler fra 44 pasienter, hvorav ytterligere syv journaler ble eliminert fra studien ettersom årsak til blodig diaré ble satt i forbindelse med annen sykdom, f.eks. intermitterende pankreatitt og ventrikkeltumor. De resterende 37 journalene dannet grunnlag for studien, og ble markert med et tilfeldig identitetsnummer fra 1-37.

Samtykke til bruk av informasjon fra pasientenes journal ble innhentet fra eier over telefon eller via SMS/e-post. Samtykket ble journalført.

Registrering av variabler

Følgende utvalgte variabler ble deretter registrert i en tabell; rase, kjønn, alder, antall døgn med symptom før ankomst, oppkast (ja/nei, blodig/ikke-blodig) hospitaliseringslengde (døgn), allmenntilstand ved ankomst (normal/nedsatt/kritisk), temperatur, hjerterefrekvens, tidspunkt for blodprøvetaking (dag 0: samme dag som ankomst, dag 1: påfølgende dag, dag 2, osv.), totalprotein (g/L), hematokrit (%), leukocytter ($\times 10^9/L$), nøytrofile granulocytter ($\times 10^9/L$), CRP (mg/L), antibiotikabehandling (virkestoff/nei/administrasjonsmåte), væskebehandling (væsketype/nei), annen behandling (virkestoff) og “død (avlivet/selvdød)/ikke-død”.

All behandling ble gjennomgått på individnivå, og de farmaka som tilsynelatende ble hyppigst brukt ble registrert, som maropitant, metoclopramid, omeprazol/pantoprazol, opioid, lidokain

CRI og probiotika. I en egen kolonne kalt “annet” ble all annen behandling registrert med navn på virkestoff.

Behandling med maropitant, metoclopramid, omeprazol/pantoprazol og sukralfat ble registrert i en egen tabell. Etter søk i felleskatalogens ATC-register var de nevnte virkestoff kategorisert under “fordøyelsesorgan og stoffskifte” (Felleskatalogen, u.å.). Derfor vil disse farmaka videre omtales som “fordøyelsesfarmaka” i denne studien.

Analgetika inkluderte opioider, lidokain CRI og metamizol. Ketamin og medetomidin er ikke inkludert som analgetika i denne studien.

Hunder fra NMBU Smådyrklubben og EODS

På bakgrunn av de to studiepopulasjonene ble det opprettet en felles studiepopulasjon for NMBU og EODS, hvor de utvalgte variabler ble registrert. Totalpopulasjonen bestod av 114 hunder fra NMBU og EODS, med 77 hunder fra studiepopulasjonen ved NMBU og 37 hunder fra studiepopulasjonen ved EODS.

Alle pasientene med fatalt utfall som var hospitalisert i over ett døgn er også inkludert i datamateriale for denne studien.

Deskriptiv statistikk

En rase ble regnet som hyppig forekommende i studiepopulasjonen dersom den utgjorde ≥ 3 av pasientene innlagt ved ett eller begge sykehus i perioden. Raser med en gjennomsnittlig vekt på under fem kg er kategorisert som miniatyrhunder (Borge et al., 2010). I denne studien ble følgende raser ansett som miniatyrhunder; pomeranian, chihuahua, malteser, bichon frisé, dvergpinscher, chinese crested, shih tzu, affenpinscher, engelsk toy terrier og yorkshire terrier, dvergdachs, kanindachs og mops.

Alder ble rundet opp eller ned etter grunnleggende avrundingsregler for desimaltall. For pasienter over ett år ble det rundet opp til nærmeste hele år, hvor ≥ 5 rundes opp og < 5 rundes ned. For pasienter under ett år, ble det ut fra fødselsdato beskrevet hvor mange måneder pasienten var ved tidspunkt for ankomst. Antall måneder ble deretter omregnet til antall år i desimaltall, ved å dele antall måneder på 12. I denne studien ble det valgt å definere hunder >7 år som senior (American Veterinary Medical Association, u.å.; Remitz, 2013).

Allmenntilstand, hjertefrekvens og temperatur ble inkludert som en del av en grov oversiktsvurdering av studiepopulasjonens kliniske status.

Allmenntilstand ble delt inn i normal, nedsatt eller kritisk, basert på den behandlende veterinærens subjektive vurdering av pasienten. “BAR”, “kvikk” og “alert” ble kategorisert som normal allmenntilstand. Pasienter beskrevet som nedstemt eller i redusert allmenntilstand gikk inn i kategorien nedstemt. Pasienter beskrevet som kritiske, svært dårlig eller svært nedsatt allmenntilstand gikk inn i kategorien kritisk.

Det ble registrert hvor mange som hadde oppkast, og hvor mange av disse som hadde blodig oppkast.

Hjertefrekvens ble kategorisert som normal, takykard eller bradykard, hvor normal hjertefrekvens ble satt til 60 - 160/min. Det ble ikke tatt hensyn til dyrets størrelse, rase, gemytt/atferd, kondisjon eller andre potensielle årsaker som kan påvirke hjertefrekvensen (Eggertsdóttir, 2018).

Temperatur ble kategorisert som hypoterm, normoterm eller hyperterm, med et referansenivå på 37,5°C - 39°C. Det ble ikke tatt hensyn til andre mulige faktorer som kan påvirke temperaturen (Sjetne Lund, 2018).

Grunnet mangel på data ble ikke pasientenes slimhinner, kapillærfyllingstid og hydreringsstatus inkludert i denne studien.

Videre ble antall døgn pasienten hadde hatt symptom før ankomst til klinikk, samt hospitaliseringslengde i antall døgn registrert i tabellen.

Alle blodprøver fra NMBU ble analysert ved Sentrallaboratoriet, og laboratoriets referanseområder ble benyttet (Sentrallaboratoriet, 2021), se tabell 1. Referanseområde for CRP er ikke tilgjengelig informasjon, men ved henvendelse til Sentrallaboratoriet ble det oppgitt et referanseområde for CRP på 0 - 15 mg/L. Det ble i tillegg oppgitt at benyttede analyseinstrument ikke har en øvre deteksjonsgrense. Ved NMBU ble biokjemiske parametere og CRP analysert i en ADVIA 1800 Chemistry Analyzer (Siemens). Hematologiske

parametere ble analysert i en ADVIA 2120 Hematology Analyzer med multispecies software (Siemens).

Ved EODS ble blodprøver for biokjemiske analyser prosessert i en Catalyst Dx Chemistry Analyzer (IDEXX), og for hematologiske analysert i en Procyte Dx Hematology Analyzer (IDEXX). Begge maskinene er in-house maskiner. Maskinenes egne referanseområder ble benyttet (tabell 1).

Ved EODS ble CRP ble analysert i to forskjellige analyseinstrumenter, Catalyst Dx Chemistry Analyzer (IDEXX) og Vet Reader (LifeAssays). Tre av prøvene ble analysert som en enkel CRP-slide på Catalyst-maskinen med biokjemi. Normalt referansenivå for CRP på Catalyst-maskinen var 0 - 10 mg/L, med et deteksjonsområde fra 1.0 - 100 mg/L (IDEXX Laboratories, 2019). De resterende 14 prøvene ble analysert i LifeAssays VetReader, med deteksjonsområde $\geq 10 - \leq 210$ mg/L. LifeAssays har ikke stadfestet et konkret normalt referanseområde for CRP, men anbefaler at CRP serum eller plasmakonsentrasjon ≤ 10 mg/L bør gi en sterk indikasjon på fravær av systemisk inflammasjon. For pasientene hvor CRP har blitt analysert med LifeAssays VetReader har derfor en CRP på > 10 mg/L blitt satt som en indikasjon på systemisk inflammasjon (LifeAssays AB, u.å.).

Pasientene ved NMBU og EODS ble delt inn i to grupper basert på en CRP over henholdsvis 15 mg/L eller 10 mg/L og en CRP > 100 mg/L. Hensikten var å skille ut pasienter med en kraftig forhøyet CRP mot de tilsynelatende mildere tilfellene av systemisk inflammasjon. Det må imidlertid bemerkes at flere av pasientene hadde en CRP tett opp mot 100 mg/L og nedre referanseverdi, og at slik kategorisering er svært grov.

Tabell 1: Hematologiske og biokjemiske parametere analysert i forbindelse med utbrudd av AHDS høsten 2019. Referanseområder fra de to respektive klinikker.

Analyseparametere	NMBU	EODS
Totalprotein	54 - 75 g/L	52 - 82 g/L
Hematokrit	35 - 55 %	33 - 55 %
Leukocytter	6 - 18 x 10 ⁹ /L	5,5 - 16,9 x 10 ⁹ /L
Nøytrofile granulocytter	3,6 - 13 x 10 ⁹ /L	2 - 12 x 10 ⁹ /L
CRP	- 15 mg/L	0 – 10 mg/L (maks målenivå 210 mg/L) 0 - 10 mg/L (maks målenivå 100 mg/L)

Statistiske metoder

Median og spredning ble benyttet for følgende parametere; alder, antall døgn med symptom før ankomst, hospitaliseringslengde, temperatur og hjerterefrekvens. Kategoriske variabler ble presentert som andel og prosent. Median og prosent ble bearbeidet i en Casio fx-9860GII.

Resultater

Resultatene vil innledningsvis presentere signalement, den kliniske presentasjonen til hundene ved ankomst, blodprøveresultater og behandling, etterfulgt av en kort presentasjon av antall pasienter ved de to klinikkene, der utfallet var fatalt.

Signalement

Signalementet er delt inn i rase, alder og kjønn. I totalpopulasjonen var det 52 forskjellige raser. Raser representert ≥ 3 ganger ved ett eller begge sykehus er presentert i tabell 2.

Miniatyraser utgjorde 24/114 (21,1%) av pasientene i totalpopulasjonen. Blandingsrase var hyppigst forekommende ved begge sykehus, men EODS hadde en høyere andel enn NMBU (tabell 2). Golden retriever var en av de mest frekvent representerte rasene ved NMBU, hvor EODS hadde ingen. Flere lignende, tilfeldige forskjeller med hensyn på rase ble observert.

Tabell 2: Rasefordeling blant pasienter ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter av/i de respektive raser er angitt som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.

Rase	NMBU og EODS (N=114)	NMBU (n=77)	EODS (n=37)
Blandingsrase	15 (13,2%)	8 (10,4%)	7 (18,9%)
Engelsk setter	8 (7,0%)	5 (6,5%)	3 (8,1%)
Golden retriever	6 (5,3%)	6 (7,8%)	0
Yorkshire terrier	5 (4,4%)	3 (3,9%)	2 (5,4%)

Storpuddel	4 (3,5%)	2 (2,6%)	2 (5,4%)
Labrador retriever	5 (4,4%)	4 (5,2%)	1 (2,7%)
Irsk setter	4 (3,5%)	3 (3,9%)	1 (2,7%)
Cocker spaniel	4 (3,5%)	3 (3,9%)	1 (2,7%)
Dvergschnauzer	4 (3,5%)	3 (3,9%)	1 (2,7%)
Jack russel terrier	3 (2,6%)	2 (2,6%)	1 (2,7%)
Pomeranian	3 (2,6%)	3 (3,9%)	0
Cavalier king charles spaniel	3 (2,6%)	3 (3,9%)	0

Det var forskjeller i kjønnsfordelingen ved NMBU og EODS, med en liten overvekt av hannhunder ved NMBU mot en overvekt av tisper ved EODS (tabell 3).

I totalpopulasjonen var median for alder 7 år (spredning 0,25 – 14år). I studiepopulasjonen ved NMBU var median for alder 8 år (spredning 0,25 – 14år), mens median ved EODS var 5 år (spredning 0,6 – 13år).

Tabell 3: *Kjønnfordeling blant pasienter ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019. Kjønnfordelingen er angitt som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.*

Kjønn	NMBU og EODS (N=114)	NMBU (n=77)	EODS (n=37)
Tispe	61 (53,5%)	37 (48,1%)	24 (64,9%)
Hannhund	53 (46,5%)	40 (51,9%)	13 (35,1%)

Klinisk presentasjon

I totalpopulasjonen ble 29/114 (25,4%) pasienter registrert med normal allmenntilstand ved ankomst, 74/114 (64,9%) med nedsatt allmenntilstand og 11/114 (9,6%) som kritiske. Ved NMBU og EODS var de respektive tall henholdsvis 16/77 (20,8%) og 13/37 (35,1%) for normal allmenntilstand, 55/77 (71,4%) og 19/37 (51,4%) for nedsatt allmenntilstand, og 6/77 (7,8 %) og 5/37 (13,5%) var kritiske.

Flere av pasientene ved de respektive sykehus hadde oppkast, hvorav enkelte også hadde blodig oppkast. I totalpopulasjonen var det 89/114 (78,0%) med oppkast. Tilsvarende andel for oppkast ved henholdsvis NMBU og EODS var 56/77 (72,7%) og 33/37 (89,2%), samt 10/56 (17,9%) og 7/33 (21,2%) for blodig oppkast.

Rektaltemperatur og hjertefrekvens ble registrert hos flertallet av pasientene ved ankomst, se tabell 4 og 5.

I totalpopulasjonen var median for temperatur 38,2°C (spredning 35,6 - 40,1°C). I studiepopulasjonen ved NMBU var median for temperatur 38,3°C (spredning 37,0 - 40,1°C), mens den ved EODS var 38,1°C (spredning 35,6 - 39 °C).

Det var 2/8 (25,0%) av de hypoterme pasientene ved NMBU som var registrert som kritiske, mens det ved EODS var 2/6 (33,3%) av de hypoterme pasientene som var registrert som kritiske. Av pasientene med hypertermi ved NMBU var 2/8 (25,0%) registrert som kritiske.

Tabell 4: Rektaltemperatur hos pasientene ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter med normotermi, hypotermi og hypertermi er angitt som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.

Temperatur	NMBU og EODS (N=101)	NMBU (n=70)	EODS (n=31)
Normotermi	79 (78,2%)	54 (77,1%)	25 (80,6%)
Hypotermi	14 (13,9%)	8 (11,4%)	6 (19,4%)
Hypertermi	8 (7,9%)	8 (11,4%)	0

Median for hjertefrekvens var 120 hjerteslag/min både for totalpopulasjonen, populasjonen ved NMBU og populasjonen ved EODS. Spredningen lå på 64 - 240/min, 68 - 240/min og 46 - 200/min for studiepopulasjonene respektivt.

Tabell 5: Hjerterefrekvens hos pasientene ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019.

Pasienter med normal hjerterefrekvens, takykardi eller bradykardi er presentert som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.

Hjerterefrekvens	NMBU og EODS (N=112)	NMBU (n=77)	EODS (n=35)
Normal	100 (89,3%)	68 (88,3%)	32 (91,4%)
Takykardi	12 (10,7%)	9 (11,7%)	3 (8,6%)
Bradykardi	0	0	0

Median for antall døgn med symptomer før ankomst til klinikk var ett døgn (spredning 0 – 14 døgn) i populasjonen totalt, og tilsvarende ett døgn for populasjonen ved NMBU (spredning 0 – 8 døgn). Ved EODS var median for antall døgn med symptomer ett og et halvt døgn (spredning 0 – 14 døgn).

Median for hospitaliseringslengde i populasjonen totalt var to døgn (spredning 1 – 7 døgn), med tilsvarende median og spredning for studiepopulasjonen ved NMBU. Ved EODS var median for hospitaliseringslengde ett døgn (spredning 1 - 4 døgn).

Blodprøveresultater

Det ble tatt blodprøver av 63/77 (81,8%) pasienter ved NMBU, hvorav 48 av disse ble tatt ved ankomst, syv på dag én, og én på dag to. Hos syv av pasientene vet man ikke når blodprøven ble tatt. Ved EODS ble det tatt blodprøver av 36/37 (97,3%) pasienter. Trettifem av dem ble

tatt ved ankomst, og den siste ble tatt på dag to. Blodprøvene omfatter hematologiske og biokjemiske analyser inkludert CRP, disse presenteres i tabell 6.

Enkelte analyseparametere mangler for noen av pasientene. I tabell 6 presenteres derfor andelen av pasientene hvor hematologiske og biokjemiske serumparametere, inkludert CRP, ble analysert.

Tabell 6: Blodprøveresultater hos pasientene ved NMBU og EODS ved utbrudd av AHDS høsten 2019. Analyserte parametere henholdsvis under og over referansenivå er presentert i andel (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.

Parameter	Under referansenivå			Over referansenivå		
	NMBU og EODS	NMBU	EODS	NMBU og EODS	NMBU	EODS
Totalprotein	34/96 (35,4%)	28/61 (45,9 %)	6/35 (17,1%)	6/96 (6,3%)	2/61 (3,3 %)	4/35 (11,4%)
CRP				60/78 (76,9%)	45/61 (73,8%)	15/17 (88,2%)
Hematokrit	1/96 (1,0%)	1/61 (1,6%)	0	21/96 (21,8%)	15/61 (24,6%)	6/35 (17,1%)
Leukocytter	8/98 (8,2%)	5/62 (8,1%)	3/36 (8,3%)	19/98 (19,4%)	8/62 (12,9%)	11/36 (30,6%)
Nøytrofile granulocytter	9/98 (9,2%)	4/62 (6,5%)	5/36 (13,9%)	15/98 (15,3%)	2/62 (3,2%)	13/36 (36,1%)

Av pasientene med forhøyet CRP (tabell 6), ble det også registrert hvilke av disse som hadde CRP > 100 mg/L. For totalpopulasjonen gjaldt dette 25/60 (41,7%) pasienter, for NMBU 21/45 (46,7%) og for EODS 4/15 (26,7%).

Behandling

Samtlige av pasientene som var innlagt ved NMBU og EODS ble behandlet intravenøst med væske av typen Ringer-acetat.

Det ble administrert antibiotika til 71/114 (62,3%) av pasientene i totalpopulasjonen. Ved NMBU ble 46/77 (59,7%) av pasientene behandlet med antibiotika, mot 25/37 (67,6%) pasienter ved EODS. Hvilke antibiotika som ble administrert, enten alene eller i kombinasjon fremgår av tabell 7. All antibiotika ble administrert intravenøst.

Av de 46 pasientene som ble behandlet med antibiotika ved NMBU, tilhørte 5/46 (10,9%) gruppen med normal allmenntilstand, 36/46 (78,3%) gruppen med nedsatt allmenntilstand og 5/46 (10,9%) gruppen med kritisk allmenntilstand. Tilsvarende for pasientene ved EODS var det 25 pasienter som fikk antibiotikabehandling, hvorav 10/25 (40,0%) hadde normal allmenntilstand, 10/25 (40,0%) hadde nedsatt allmenntilstand og 5/25 (20,0%) hadde kritisk allmenntilstand.

Tabell 7: Antibiotikabehandling ved NMBU og EODS ved utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter behandlet med antibiotika (virkestoff) er angitt som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS som ble behandlet med antibiotika.

Antibiotika	NMBU og EODS (N=71)	NMBU (n=46)	EODS (n=25)
Metronidazol	20 (28,2%)	15 (32,6%)	5 (20,0%)
Ampicillin og metronidazol	18 (25,4%)	6 (13,0%)	12 (48%)
Ampicillin	10 (14,1%)	2 (4,3%)	8 (32,0%)
Trimetoprim sulfadiazin og metronidazol	10 (14,1%)	10 (21,7%)	0
Trimetoprim sulfadiazin	3 (4,2%)	3 (6,5%)	0
Metronidazol og amoxicillin	2 (2,8%)	2 (4,3%)	0
Amoxicillin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Trimetoprim sulfadiazin og amoxicillin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Metronidazol og enrofloxacin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Metronidazol, ampicillin og enrofloxacin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Metronidazol, ampicillin og amoxicillin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Ampicillin og trimetoprim sulfadiazin	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0
Vet ikke	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0

Det ble administrert ulike fordøyelsesfarmaka til pasientene ved de respektive sykehus, presentert i tabell 8. Flere av pasientene ble behandlet med flere typer av de ulike preparatene, disse kombinasjonene fremkommer ikke av tabell. I totalpopulasjonen ble 96/114 (84,2%) pasienter behandlet med én eller flere typer fordøyelsesfarmaka. Ved NMBU var det 62/77 (80,5%) som fikk slik behandling, mens det ved EODS var 34/37 (91,9%).

Tabell 8: Fordøyelsesfarmaka administrert til pasienter ved NMBU og EODS ved utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter behandlet med fordøyelsesfarmaka (virkestoff) er presentert som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS.

Fordøyelsesfarmaka	NMBU og EODS (N=114)	NMBU (n=77)	EODS (n=37)
Maropitant	94 (82,5%)	61 (79,2 %)	33 (89,2 %)
Pantoprazol/omeprazol	32 (28,1%)	7 (9,1%)	25 (67,6 %)
Metoclopramid	23 (20,2%)	9 (11,7%)	14 (37,8 %)
Sukralfat	8 (7,0%)	0	8 (21,6 %)
Ondansetron	5 (4,4%)	5 (6,5%)	0

Det ble administrert analgetika til 40/114 (35,1%) av pasientene i totalpopulasjonen. Andelen pasienter som fikk analgetika var henholdsvis 29/77 (37,7%) ved NMBU, og 11/37 (29,7%) ved EODS. Hvilke analgetika som ble administrert, enten alene eller i kombinasjon fremgår av tabell 9.

Tabell 9: Analgetika administrert til pasientene ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter behandlet med de respektive analgetika (virkestoff) er angitt i antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS som ble behandlet med analgetika.

Analgetika	NMBU og EODS (N=40)	NMBU (n=29)	EODS (n=11)
Opioid	21 (52,5%)	19 (65,5%)	2 (18,2%)
Opioid og lidokain CRI	10 (25,0%)	10 (34,5%)	0
Metamizol	5 (12,5%)	0	5 (45,5%)
Opioid og metamizol	3 (7,5%)	0	3 (27,3%)
Metamizol og lidokain CRI	1 (2,5%)	0	1 (9,1%)

Ved NMBU var 5/10 (50%) pasienter som ble behandlet med lidokain CRI i kritisk allmenntilstand ved ankomst eller en andel av de som døde. De resterende 5/10 (50%) pasienter var i nedsatt allmenntilstand. Den ene pasienten ved EODS som fikk lidokain CRI var i kritisk allmenntilstand ved ankomst.

Pre- og/eller probiotika ble administrert til 104/114 (91,2%) av totalpopulasjonen. Ved NMBU ble det administrert probiotika til 74/77 (96,1%), og til 30/37 (81,1%) ved EODS. Flere av pasientene ble behandlet med flere typer av de ulike preparatene. Fordelingen av de ulike preparatene som ble administrert fremgår av tabell 10. Innhold i de ulike pre- og/eller probiotika fremgår av tabell 11 (Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics, u.å.; VESO, u.å.; VetCare LTD, u.å.; VetPlus, u.å.).

Tabell 10: Pre- og/eller probiotika administrert ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019. Pasienter behandlet med pre- og/eller probiotika er angitt som antall (og prosent) av totalpopulasjonen, og studiepopulasjonen ved henholdsvis NMBU og EODS som ble behandlet med pre- og/eller probiotika.

Pre- og/eller probiotika	NMBU og EODS (N=104)	NMBU (n=74)	EODS (n=30)
Zoolac	69 (66,3%)	66 (89,2%)	3 (10,0%)
Canikur	25 (24,0%)	0	25 (83,3%)
Promax	3 (2,9%)	3 (4,1%)	0
Zoolac og Promax	3 (2,9%)	3 (4,1%)	0
Canikur og Zoolac	2 (1,9%)	0	2 (6,7%)
Proccanius	1 (1,0 %)	1 (1,4 %)	0
Ukjent type	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0

Tabell 11: Innhold i de respektive pre- og/eller probiotika som ble administrert ved NMBU og EODS under utbrudd av AHDS høsten 2019.

Pre- og/eller probiotika	Innhold
Canikur (pre- og probiotika)	<i>Enterococcus faecium</i> (DSM 10663 / NCIMB 10415). Soyaolje, inaktivert gjær, lupinproteinmel, glukose, natriumklorid, dinatriumfosfat, solsikkeolje. Bentonit 1m558i (bindemiddel).
Zoolac (probiotika)	<i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> og <i>Bacillus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> (MA 64/4E) vegetabilsk olje, lechitin og stabilisator (E551b)
Promax (pre- og probiotika)	Montmorillonite (bindemiddel), glutamine, mannan oligosaccharide, methyl paraben, propyl paraben, <i>Enterococcus faecium</i> M74 (NCIMB 11181)
Proccanius (probiotika)	Maltodextrin, calcium carbonate and fermented milk <i>la001</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> NCIMB 41636, <i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 41638, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 41640 fermented in milk with a total of minimum 3×10^{11} cfu/kg. <i>E 551b</i> Colloidal silica Ash 40 %, crude protein 0,7 %, crude fibre 1,1 %, crude fat <0,2 %, calcium 154 mg/g, phosphorus 0,2 mg/g, natrium 0,9 mg/g, moisture <2,5 %

I tillegg fikk 20/114 (17,5%) av pasientene i totalpopulasjonen annen medisinsk behandling utover det som er nevnt.

Pasientene med fatalt utfall

I totalpopulasjonen var det 7/114 (6,1%) pasienter som døde, hvorav 2 (1,8%) selvdøde og 5 (4,4%) ble avlivet.

I studiepopulasjonen ved NMBU var det 5/77 (6,5%) pasienter med fatalt utfall, hvorav 1 (1,3%) selvdøde under hospitaliseringsperioden og 4 (5,2 %) ble avlivet. Den ene pasienten døde av hjertestans, mens de resterende fire pasientene ble avlivet. Én ble avlivet etter ønske fra eier og resten av dyrevelferdsmessige hensyn etter anbefaling fra veterinær.

I studiepopulasjonen ved EODS var det 2/37 (5,4%) pasienter med fatalt utfall, hvorav 1 (2,7%) selvdøde under hospitaliseringsperioden og 1 (2,7%) ble avlivet. Pasienten som selvdøde, døde av hjertestans. Den andre pasienten ble avlivet etter anmodning fra eier grunnet hundens alder.

Samtlige av pasientene som døde ble behandlet med antibiotika.

Diskusjon

Signalement

Blandingsrase var hyppigst forekommende ved begge sykehus. Lignende observasjoner har tidligere blitt sett hos hunder med AHDS, og indikerer at blandingsraser ofte er affisert (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2015). Dette skyldes trolig at blandingsrase generelt er svært vanlig forekommende. Etter blandingsrase var engelsk setter den vanligste rase som ble observert. Det var noen små forskjeller mellom sykehusene med hensyn på forekomst av enkelte raser, som blant annet golden retriever, en rase som var jevnlig representert ved NMBU, mens EODS hadde ingen. Da vi ikke har informasjon om rasefordeling i bakenforliggende hundepopulasjon, kan vi ikke si noe om disse forskjellene er tilfeldige, verken med tanke på totalpopulasjonen eller når vi deler inn i de respektive klinikkens subpopulasjoner.

Miniatyraser er antatt å være predisponert for AHDS (Abd El-Baky et al., 2017; Gallagher, 2020; Mortier et al., 2015), og ble hyppig registrert ved begge sykehus. Dog var miniatyraserne ikke de mest frekvente rasene i dette utvalget av hunder. Det kan ikke utelukkes at det blant blandingshunder også var miniatyrhunder (hunder med en vekt <5kg), slik at forekomst av miniatyrhunder egentlig var større enn estimert. I den sammenheng hadde det vært interessant å se på vekten og rasesammensetningen til disse hundene.

Andelen seniorhunder var større ved NMBU enn ved EODS, med tre års forskjell i aldersmedian. AHDS opptrer vanligvis hos unge til middelaldrende hunder (Gallagher, 2020; Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2015).

Flere studier av hunder med AHDS har funnet en aldersmedian på fem år, tilsvarende aldersmedian som for studiepopulasjonen ved EODS (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015).

Begge sykehus var lokalisert i Oslo-regionen. I denne retrospektive studien var signalement for hundene i den lokale bakgrunnspopulasjonen ukjent, og det var ingen kontrollgruppe. Derfor kan det heller ikke konkluderes med en potensiell rase-, alder-, eller kjønnsdisposisjon for AHDS under utbruddet høsten 2019. Det kan imidlertid ikke utelukkes at de enkelte forskjellene i signalement mellom hundene i de to studiepopulasjonene kan ha hatt en sammenheng med geografiske forhold. En reell overvekt av visse raser lokalt i regionen vil kunne ha bidratt til en feilaktig skjevhet i rasefordelingen ved de respektive sykehus. En lignende antagelse kan være aktuell for alder og kjønn. Det er likevel en subjektiv oppfatning at bakgrunnspopulasjonen av hunder tilknyttet de to dyresykehusene var tilnærmet lik, da avstanden mellom sykehusene ikke anses som av avgjørende betydning for forskjellene. Forskjellene mellom sykehusene med hensyn på signalement anses derfor som tilfeldige.

Klinisk presentasjon

Andelen pasienter med nedsatt allmenntilstand ved ankomst var tilsynelatende høyere ved NMBU i forhold til ved EODS, der andelen med normal allmenntilstand syntes å være høyere. Det kan skyldes at flere av de sykere pasientene ble henvist eller sendt til NMBU i forhold til EODS. Sykdomsutbruddet kan også ha vært mer alvorlig i NMBU sitt nedslagsfelt. Dette kan til en viss grad underbygges ved at tiden fra symptomstart til ankomst var lengre for studiepopulasjonen ved EODS i forhold til ved NMBU. Det kan også tenkes at forskjellene berodde på at kriteriene for å ta inn pasienter ved de respektive sykehus var ulike, og at EODS tok inn pasienter uavhengig av allmenntilstand mens NMBU i høyere grad nedprioriterte

pasienter med normal allmenntilstand. Her kan også dyrehelsepersonellens subjektive oppfatning av dyrets allmenntilstand ha vært en bidragsytende faktor til forskjellene i kategoriseringen. En “AHDS-indeks” kan brukes for å karakterisere hunder med syndromet, og har blitt brukt som en metode for å kvantifisere graden av klinisk sykdom hos disse pasientene (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015). En slik indeks tar i bruk flere parametere enn det som ble registrert i denne studien, og bruken av en slik indeks var derfor ikke aktuell for denne studien.

EODS hadde ca. 15% flere pasienter med oppkast i forhold til NMBU. Dette skyldes mest sannsynlig at registreringen av oppkastssymptom var forskjellig. For studiepopulasjonen ved EODS ble det registrert at pasientene hadde oppkast dersom dette var en del anamnesen eller oppstod under hospitaliseringsperioden, mens det for NMBU bare var registrert oppkast dersom dette oppstod på klinikken.

Det var små forskjeller i median for temperatur mellom de to studiepopulasjonene, men det var ulikheter i andel pasienter med henholdsvis hyper- og hypotermi.

EODS hadde en høyere andel hypoterme pasienter i forhold til ved NMBU. Hypotermi har tidligere blitt observert hos hunder med AHDS (Haaland et al., 2020) og har blitt satt i sammenheng med blant annet hypovolemi og dermed hypoperfusjon av organer, samt utvikling av sepsis (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2015). Det kunne derfor tenkes at de kritiske pasientene utgjorde en betydelig andel av de hypoterme pasientene ved NMBU og EODS, noe som ikke var tilfellet. En høyere andel hypoterme pasienter ved EODS i forhold til ved NMBU er også vanskelig å forklare ut fra informasjonen om at pasientene ved NMBU ble sett på som i dårligere allmenntilstand. Det må imidlertid bemerkes at allmenntilstanden kun ble målt ved ankomst, og at studien ikke har tatt hensyn til hvordan denne utviklet seg

under hospitaliseringsperioden. Det kan også ha vært forhold ved temperaturmålingen, som avføring i rektum eller lynne hos pasienten, som kan ha ført til en feilaktig fremstilling av antall hypoterme pasienter.

NMBU hadde til gjengjeld flere pasienter med hypertermi, hvor EODS hadde ingen.

Hypertermi hos disse pasientene kan tenkes å ha skyldtes at de var i dårlig allmenntilstand og hadde høyere grad av smerte og stress, eller at de var i ferd med å utvikle en sepsistilstand. En kunne derfor tenkt at de hyperterme pasientene bestod av en betydelig andel kritiske pasienter, noe som heller ikke her var tilfellet. Også for vurderingen av hypertermi gjelder poenget om at allmenntilstanden kun er vurdert ved ankomst i denne studien, som gjør det vanskelig å forklare forskjellene mellom studiepopulasjonene med hensyn på temperatur. Det er også viktig å ta med i vurderingen at det i denne studien er satt absolutte grenser for hva som er hyper- og hypoterme, uten at dette tar hensyn til faktorer som spiller inn hos den enkelte hund. Ulike termometer, målefeil og/eller ulik kalibrering av termometerne ved de to sykehusene kan også ha vært en forklaring til forskjellene i henholdsvis hypo- og/eller hyperterme pasienter.

Pasientene ved NMBU var hospitalisert over en lengre periode (median to døgn) enn pasientene ved EODS (median ett døgn), noe som til dels støttes av at NMBUs pasienter tilsynelatende var i dårligere allmenntilstand. I tillegg kan kapasiteten, både med tanke på antall ansatte, oppstillingsmuligheter og f.eks. tilgjengelig medisinsk utstyr ved sykehusene ha vært en avgjørende faktor. Den behandlende veterinærs subjektive oppfatning av dyrets kliniske status kan også ha vært en bidragsytende faktor. En annen faktor som også bør nevnes er muligheten for at det kan ha vært forskjeller mellom eieres økonomiske forhold ved de to sykehusene.

En markant klinisk forbedring etter ett til to døgn med hospitalisering er tidligere observert hos hunder med AHDS (Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011). I denne studien har ikke pasientenes kliniske status blitt observert over tid, men hospitaliseringslengden kan muligens si noe om den kliniske forbedring, da pasientene sannsynligvis ikke ble sendt hjem før allmenntilstanden var bedre enn den var ved ankomst. Det må derimot bemerkes at hospitaliseringslengden også vil ha vært påvirket av de fatale utfallene, og derfor kan ha bidratt til en tilsynelatende kortere hospitaliseringslengde i studiepopulasjonene.

Blodprøveresultater

Det er viktig å understreke at de biokjemiske og hematologiske parameterne ble analysert i forskjellige analysemaskiner ved de respektive sykehus, og at dette er en felles potensiell feilkilde med hensyn på blodprøveresultatene. Nøyaktige forskjeller mellom maskinene med hensyn til hvor akkurat og presis de er vil ikke diskuteres i denne studien, da det anses som utenfor studiens formål og kapasitet. Det må likevel nevnes at de forskjellige maskinene har ulik innkjøpspris og at kvaliteten kan variere, noe som kan ha betydning for analyseresultatene. Blodprøvene ble også tatt på ulike tidspunkt i sykdomsforløpet hos hundene, noe som gjør en sammenligning vanskelig.

Hematokrit

Hemokonsentrasjon har tidligere blitt observert hos AHDS-pasienter (Haaland et al., 2020; Mortier et al., 2015), og satt i sammenheng med et kraftig intestinalt væsketap (Mortier et al., 2015). Hemokonsentrasjon vil si en reduksjon av intravaskulær væske, som kan estimeres ved å måle hematokrit (HCT). Ved hemokonsentrasjon vil HCT øke (Cornell University College

of Veterinary Medicine, u.å.-b). Det var ingen store forskjeller med hensyn på HCT mellom de to sykehusene. Om lag 80% av pasientene hadde tilsynelatende normal hematokrit.

Totalprotein

Ved AHDS kan også serumkonsentrasjonen av totalprotein (TP) være høy som følge av hemokonsentrasjon (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-b), lav som følge av kraftig tap til tarm (Mortier et al., 2015) og normal der det verken foreligger tap av proteiner eller hemokonsentrasjon. I enkelte tilfeller vil imidlertid serumkonsentrasjonen av proteiner kunne være normal til tross for tap da dette eventuelt oppveies av en hemokonsentrasjon.

Andelen pasienter med *hypoproteinemi* ved NMBU var over dobbelt så høy som ved EODS, med henholdsvis 45,1% mot 17,1%. Hypoproteinemi er ikke et uvanlig funn hos denne typen pasienter, og kan forklares med proteintap som følge av uttalte forandringer i intestinaltraktus (Unterer et al., 2015). Endoskopiske studier av hunder med AHDS har bekreftet at forandringene hovedsakelig er knyttet til tynn- og tykktarm, med tydelige makroskopiske forandringer i form av hyperemi, nekrose, blødninger, erosjoner og generelt en påkjent intestinalmukosa (Rudolph et al., 2018; Unterer et al., 2014). Forklaring på forskjellene i forekomst av hypoproteinemi ved de to sykehusene kan være at pasientene ved NMBU hadde et noe mer alvorlig klinisk forløp med mer uttalte forandringer i intestinalmukosa. Dette kan også underbygges ved at hospitaliseringen av pasientene var noe lengre ved NMBU enn ved EODS, som tegn på mer alvorlig forløp.

Andelen pasienter med *hyperproteinemi* ved NMBU var svært liten i forhold til ved EODS, med henholdsvis 3,3% og 11,4%. Alle pasientene med hyperproteinemi i totalpopulasjonen

med unntak av én hadde i tillegg forhøyet HCT. Sistnevnte hadde hyperlipemisk plasma, som kan ha bidratt til et feilaktig analyseresultat (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-c). Hyperproteinemi og samtidig forhøyet HCT er en sterk indikasjon på hemokonsentrasjon (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-b), noe som ikke er uvanlig hos hunder med AHDS (Haaland et al., 2020). En mulig årsak til en lavere andel pasienter med hyperproteinemi hos NMBU, kan ha vært at de hadde færre dehydrerte pasienter.

Leukocytter

Leukocytose er et vanlig funn ved inflammasjon eller infeksjon, men fysiologiske faktorer som stress kan også føre til dette (Abramson & Melton, 2000). De hematologiske analyseresultatene i denne studien viste at andelen pasienter med leukocytose og nøytrofili var mer enn dobbelt så høy hos pasientene ved EODS i forhold til ved NMBU. Nøytrofili og et høyere leukocytantall enn friske kontrollhunder har tidligere blitt sett hos hunder med AHDS (Mortier et al., 2015). Nekrose av intestinalmukosa med nøytrofil infiltrasjon (Rudolph et al., 2018; Unterer et al., 2014), har blitt ansett som den mest sannsynlige årsak til en nøytrofil venstreforskyvning hos slike hunder (Mortier et al., 2015).

Det vil være nærliggende å tro at de tidligere funn hos hunder med AHDS også kan være aktuelle for våre studiepopulasjoner. Hele leukogrammet bør derimot vurderes i sammenheng ved tolkning av en leukocytose, blant annet for å kunne skille en inflammasjon eller infeksjon fra et stressleukogram, noe denne studien ikke har hatt mulighet til på grunn av manglende tilgjengelige data (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-d). Uavhengig av den faktiske årsaken til leukocytose og/eller nøytrofili, var slike store forskjeller uventet hos våre studiepopulasjoner ettersom det var pasientene ved NMBU som hadde en tilsynelatende dårligere allmenntilstand enn pasientene ved EODS. Studiepopulasjonen EODS hadde

derimot symptomer over lengre tid før ankomst til sykehuset, og dette kan ha betydning for de observerte forskjellene. Videre kan det ha vært av betydning at EODS i større grad har brukt en in-house hematologimaskin, som man kan forvente har en mindre presisjon enn sentrallaboratoriets hematologimaskin.

CRP

CRP er en sensitiv og spesifikk markør for systemisk inflammasjon hos hund, og er også en parameter som synker raskt når en slik inflammasjonstilstand avtar. Monitorering over tid kan derfor være nyttig for å kunne uttale seg om forbedring eller forverring av en inflammasjonstilstand (Cornell University College of Veterinary Medicine, u.å.-a; Hillström, 2016). I denne studien er CRP bare inkludert som en engangsmåling ved ankomst. En forhøyet CRP ble funnet hos ca. 75% av pasientene i totalpopulasjonen. NMBU hadde 20% flere pasienter med CRP > 100 mg/L, mens EODS hadde ca. 15% flere pasienter over nedre referanse. Det fremstod også som at hundene ved NMBU generelt sett hadde dårligere allmenntilstand ved ankomst enn hundene ved EODS. Dette kan forklare at en større andel pasienter ved NMBU hadde en kraftigere forhøyet CRP i forhold til hundene ved EODS. Hos pasienter med et perakutt forløp kan det tenkes at CRP ikke hadde rukket å stige ved analysetidspunktet. Den mest sannsynlige årsaken til forskjellene mellom studiepopulasjonene antas likevel å være knyttet til bruk av forskjellige analysemaskiner.

Behandling

Væskebehandling

Samtlige av pasientene innlagt ved NMBU og EODS ble behandlet intravenøst med væske av typen Ringer-acetat. Aggressiv intravenøs væskebehandling er ansett som den viktigste behandlingen ved AHDS (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Tello & Perez-Freytes, 2017), og regnes som den mest livreddende behandling hos kritisk syke pasienter i sjokk (Tello & Perez-Freytes, 2017). I dette utbruddet var forekomsten av perakutt til akutt forløp og sjokksymptomer oppfattet som høy. Videre vil et vedvarende intestinalt væsketap utover det dyret klarer å erstatte via væskeinntak lede til dehydrering som kan forverre tilstanden. Hovedandelen av hunder med AHDS kan respondere raskt med symptomatisk behandling alene, uavhengig av klinisk presentasjon ved ankomst (Dupont et al., 2021). Dette understreker hvor avgjørende det er med en målrettet plan for væsketerapi, som også kan ha betydning for å redusere hospitaliseringslengden for disse pasientene (Tello & Perez-Freytes, 2017).

Fordøyelsesfarmaka

Det er tidligere beskrevet at symptomatisk behandling ser ut til å være en viktig komponent for klinisk bedring hos denne typen pasienter. Fordøyelsesfarmaka som antiemetika i form av maropitant, ondansetron og metoclopramid samt syrenøytraliserende som f.eks. omeprazol/pantoprazol vil ofte inngå i denne behandlingen (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). Pasienter ved EODS ble i høyere grad behandlet med fordøyelsesfarmaka, med en forskjell på ca. 10% i forhold til ved NMBU. Maropitant var det desidert hyppigst administrerte fordøyelsesfarmaka i totalpopulasjonen.

Antiemetika ble administrert i størst grad ved EODS, med unntak av andelen ved NMBU som fikk ondansetron. I en studie av hunder behandlet med maropitant, metoclopramid eller ondansetron etter administrasjon av cisplatin (kvalme- og oppkastfremmende), synes ondansetron å ha en tilsynelatende bedre kvalmestillende effekt (90%) enn maropitant (25%) (Kenward et al., 2017). Metoclopramid syntes derimot ikke å ha effekt på verken oppkast eller kvalme.

Dersom en legger sammenligningen av effekten til de ulike antiemetika til grunn (Kenward et al., 2017), kan det tenkes at maropitant eller metoclopramid ikke hadde ønsket effekt hos pasientene, og at det derfor ble benyttet begge deler i større grad ved EODS i forhold til NMBU, som hadde en høyere andel pasienter som fikk ondansetron. Dersom NMBU brukte mest ondansetron og mindre av de andre antiemetika kunne en slik forklaring tenkes å være reell. Det var derimot små forskjeller mellom sykehusene i bruk av maropitant, samtidig som det var små andeler som ble behandlet med ondansetron og metoclopramid hos NMBU. En naturlig forklaring til en høyere bruk av antiemetika ved EODS er at det var en større andel av pasientene som hadde oppkast sammenlignet med de ved NMBU. En slik forklaring virker reell, da andelen pasienter med oppkast ved EODS samsvarer med andelen som ble behandlet med maropitant. Forskjellene i bruk av metoclopramid kan begrunnes i at maropitant ikke hadde tilstrekkelig ønsket effekt, eller at det var flere pasienter diagnostisert med motilitetsforstyrrelser ved EODS i forhold til NMBU.

Sukralfat er et farmaka som skal beskytte slimhinnen i ventrikkelen og som er indisert ved magesår (Felleskatalogen, 2020). Sukralfat ble ikke administrert til studiepopulasjonen NMBU. Det kan tenkes at sukralfat ble administrert ved EODS ettersom det var en høyere andel pasienter med oppkast (ca. 15% flere), i tillegg til en minimalt høyere andel (ca. 3%

flere) med blodig oppkast. Behandlende veterinær kan ha ønsket å benytte sukralfat som profylakse til pasienter hvor det kunne være mistanke om magesår, eller for å beskytte slimhinnen til pasientene med oppkast, men dette blir kun spekulasjoner ettersom grunnlag for bruk ved sykehuset er ukjent.

Protonpumpehemmere er blant annet indisert ved behandling eller som profylakse ved duodenal- og/eller magesår, og virker ved å redusere pH i ventrikkel (Felleskatalogen, 2019; Felleskatalogen, 2021). Det var store forskjeller mellom sykehusene i bruk av omeprazol/pantoprazol. EODS administrerte over syv ganger så mye omeprazol/pantoprazol til sine pasienter i forhold til NMBU. Det er mulig at slike preparat ble administrert i større grad ved EODS grunnet en høyere andel pasienter med oppkast, og at det var ønskelig som en del av profylaktisk behandling hos pasienter med hyppig oppkast. Selv om andelen pasienter med oppkast var høyest ved EODS, var det også mange pasienter med oppkast ved NMBU. Det kan dermed se ut til at bruken av slike preparat er lavere ved NMBU i forhold til EODS.

Denne studien har ikke lyktes i sine litteratursøk å finne studier hvor effekten og nødvendigheten av sukralfat og protonpumpehemmere er vurdert hos hunder med AHDS. Det må imidlertid også stilles spørsmål om det kan være unødvendig å administrere slike farmaka til disse pasientene. Det er ingen indikasjoner for å benytte verken sukralfat eller protonpumpehemmere ved symptomatisk behandling av AHDS. Dette støttes til dels av at det tidligere har blitt demonstrert at ventrikkelen hos slike hunder ikke var affisert, og at de største forandringene i intestinaltraktus ble funnet i tykktarm, og dels tynntarm (Rudolph et al., 2018; Unterer et al., 2014). Det kan ikke utelukkes at pasienten heller kan føle ubehag ved administrering av unødvendig mange medikamenter.

Analgesi

Analgesi er også en del av den vanlige, symptomatiske behandlingen av hunder med AHDS (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015), og ble i større grad benyttet ved NMBU enn ved EODS. Opioider og metamizol var de mest brukte analgetika ved henholdsvis NMBU og EODS. NMBU administrerte over tre ganger så mye opioider til sine pasienter i forhold til EODS. Metamizol ble ikke brukt ved NMBU. Begge sykehus administrerte lidokain CRI i kombinasjon med et annet analgetikum, henholdsvis opioider ved NMBU og metamizol ved EODS. Ifølge litteraturen er opioider et hyppig brukt analgetikum ved behandling av AHDS pasienter (Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Ortiz et al., 2018).

Bruken av metamizol er omdiskutert (Chapter 15 - Anaesthesia of the Dog., 2014; Konijnenbelt-Peters et al., 2017; Schütter et al., 2016), men det finnes enkelte som mener det har effekt (Chapter 15 - Anaesthesia of the Dog., 2014; Kalchofner Guerrero et al., 2015). Metamizol er et preparat som brukes av mange og som er godkjent som analgetikum og spasmolytikum til en rekke dyrearter, inkludert hund i Norge (Felleskatalogen, 2018). Det er klassifisert som et NSAID, med analgetisk, spasmolytisk og svake anti-inflammatoriske egenskaper (Miljkovic et al., 2018), og virker i hovedsak ved å inhibere COX-3 (Chandrasekharan et al., 2002).

Virkningsmekanismen til opioider er også relativt kompleks og består av ulike interaksjoner med ulike opioidreseptorer. De ulike typer opioid har ulike effekter på disse reseptorer (Lervik et al., 2012), og ettersom denne studien ikke er kjent med hvilke typer opioid som ble administrert, ansees det ikke som hensiktsmessig å diskutere de ulike effektene.

Opioidreseptorer finnes i mange vev, inkludert gastrointestinaltraktus og det kan forventes

god analgetisk effekt ved bruk av opioider. Det har derimot også mange bivirkninger, bl.a. kardiovaskulære og respiratoriske effekter, men også gastrointestinale som forstoppelse (Lervik et al., 2012). Det kan tenkes at det kan være ugunstig å administrere opioider til en diarépasient med allerede hypomotil tarm. Metamizol kan også gi bivirkninger i form av buksmerter og oppkast, men er ansett som et tryggere farmaka for intestinaltraktus enn mange andre farmaka (Jasiecka et al., 2014). Det er ikke funnet om metamizol er ansett som et tryggere analgetikum for intestinaltraktus i forhold til bruk av opioider.

Det er mulig at et analgetikum som metamizol ikke kan benyttes hos et universitetsdyresykehus som NMBU, som i større grad vil være avhengig av å benytte tilstrekkelig evidensbaserte virkestoff enn andre klinikker. Forfatterne har selv benyttet dette preparatet ved behandling av slike pasienter, med tilsynelatende god effekt.

Lidokain CRI ble bare benyttet i kombinasjon med andre analgetika. Det kan tenkes at lidokain CRI ble brukt som ledd i behandling av pasienter i sjokk, og/eller som et additivt analgetikum hos de mest smertepåvirkede pasientene. En tympanisk tilstand i tarm ble observert hos flere av de mest kritiske pasientene ved NMBU (muntlig meddelelse: Anita Haaland). Dette underbygges noe av at ved NMBU ble halvparten av all lidokain CRI administrert til pasienter som var kritiske og/eller døde under hospitaliseringsperioden. Den ene pasienten ved EODS som fikk lidokain CRI var også kritisk. Resten av bruken ved NMBU ble administrert til pasienter med nedsatt allmenntilstand.

Hvorfor analgesi ble benyttet i større grad ved NMBU, kan skyldes at andelen pasienter med nedsatt allmenntilstand var større, og at behovet dermed kan ha vært større. Det er imidlertid i denne studien ikke tatt hensyn til eventuell smertescoring av pasientene dersom dette ble benyttet, men det er kjent at smertescoringskjema benyttes ved NMBU. Den enkelte

veterinærens subjektive oppfatning av dyrets behov og forskjeller mellom sykehusene med hensyn på generell bruk av analgetika, vil også ha betydning for hvor hyppig slik behandling ble igangsatt. Bruk av analgetika vil på en mer korrekt måte kunne initieres dersom anerkjente metoder for smertescoring blir vanlig i pasientutredningen (Reid et al., 2007).

Probiotika

Probiotika ble frekvent administrert ved begge sykehus. Andel pasienter som fikk probiotika var høyest ved NMBU, hvor majoriteten fikk Zoolac, mens Canikur ble hyppigst brukt ved EODS. For de forskjellige produktenes innhold, se tabell 11. Det har tidligere blitt demonstrert at behandling med probiotika som inneholder *Lactobacillus acidophilus* kan ha en positiv effekt hos hunder med AHDS. Slik behandling ble assosiert med en raskere normalisering av tarmflora, samtidig som mengden *Clostridium perfringens* og endotoksiner var lavere hos hundene som fikk slik behandling (Ziese et al., 2018). At probiotika har en forebyggende og lindrende effekt blant annet ved akutt gastroenteritt er godt dokumentert (Grzeškowiak et al., 2015). Det er dog ikke funnet studier som skulle tilsi hvilken bakteriekultur som har best effekt. Det kan også være at den mest gunstige bakteriekultur kan variere fra hund til hund (individuell normalflora) samt sykdom til sykdom. Det synes imidlertid som om bruk av hundens egne laktobasiller er å foretrekke i produksjonen av probiotika til hund. Noen preparater, som Canikur og Promax, er også tilsatt et bindemiddel, slik at en positiv effekt godt kan skyldes evnen til å binde væske (Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics, u.å.; VetPlus, u.å.).

Antibiotika

Mer enn halvparten av pasientene ved begge sykehus ble behandlet med antibiotika, men antibiotika ble benyttet i noe større grad ved EODS (ca. 70%) i forhold til NMBU (ca. 60%). Det var ulikheter i valg av enkeltpreparater og kombinasjoner av disse. Ved NMBU ble det benyttet fem ulike preparater, der metronidazol og trimetoprim-sulfadiazin var de hyppigst brukte. EODS brukte metronidazol og ampicillin. Alle pasientene som døde ble behandlet med antibiotika.

Denne studien var imidlertid ikke en kohortstudie og har derfor ikke testet overlevelse, samt at det var for få fatale utfall til å kunne teste antibiotikas betydning for overlevelse/utfall.

Antibiotikabehandling ved hemoragisk gastroenteritt hos hund er svært omdiskutert (Ortiz et al., 2018; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). I Storbritannia har hemoragisk diaré vært en av de vanligste tilstander der antibiotika administreres (Jones et al., 2014; Ortiz et al., 2018), uten at dette er direkte overførbart til veterinærpraksis i Norge. Det må likevel antas at dette også forekommer her, selv om vi i Norge har en restriktiv holdning til bruk av antibiotika. I flere land er det i de senere år laget anbefalinger for når antibiotika i det hele tatt kan være aktuelt å benytte ved akutte gastroenteritter, inkludert hemoragisk gastroenteritt (Bangen et al., 2014; Jessen et al., 2018; Läkemedalsverket, 2016). Det er svært sjelden at gastrointestinale lidelser hos hund i Norge skyldes primære, bakterielle infeksjoner. Indikasjoner for behandling med antibiotika ved lidelser i gastrointestinaltraktus i Norge er derfor tegn på sepsis, sterk mistanke om eller dokumentert infeksjon med spesifikt enteropatogene bakterier og/eller alvorlig mukosaskade (Bangen et al., 2014).

Til tross for andelen kritiske pasienter ved de to sykehus var lav (ca. 10%), ble det administrert antibiotika til over halvparten av pasientene. En kan spekulere i om det skyldtes

en bekymring for mulig utvikling av sepsis hos hundene. En høyere andel av pasientene med normal og kritisk allmenntilstand ble behandlet med antibiotika ved EODS i forhold til NMBU, hvor den største andelen av pasienter som fikk antibiotika hadde nedsatt allmenntilstand. NMBU hadde dog ca. 20% flere pasienter med nedsatt allmenntilstand. En kan spekulere i om forståelsen av terminologien for de ulike kategorier for allmenntilstand var forskjellig ved de to sykehusene, og at dette bidro til slike forskjeller mellom populasjonene. Pasientenes allmenntilstand var som tidligere nevnt basert på en vurdering ved ankomst, og eventuelle nye vurderinger av pasientens helsetilstand utover dette fremkommer ikke av vårt materiale. Det er kjent at forløpet av AHDS var perakutt hos flere av pasientene, noe som innebærer at nedsatt eller normal allmenntilstand ved ankomst raskt kan ha utviklet seg til en forverring av tilstanden. På hvilket tidspunkt eller på hvilket grunnlag antibiotika ble administrert er også ukjent, og innebærer at behandling kan ha blitt ansett som nødvendig på et senere tidspunkt i hospitaliseringsperioden. Det har i denne studien ikke vært mulig å kartlegge om tegn på sepsis var til stede hos den enkelte pasient, og om det var slike pasienter som fikk antibiotikabehandling. Det kan derimot tenkes at antibiotikabehandling var motivert av en forventning om at risikoen for sepsis og/eller bakteriell translokasjon kunne øke ved dyperegående lesjoner i tarmslimhinnen.

Det finnes dog ingen dokumenterte bevis på at pasienter med AHDS har en økt risiko for bakteriell translokasjon eller sepsis, og derav behov for antibiotikabehandling (Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). Sepsis har heller blitt ansett som uvanlig hos hunder med AHDS (Unterer et al., 2015; Unterer & Busch, 2021).

Det hyppigst administrerte preparatet i totalpopulasjonen var metronidazol, andre hyppig brukte preparat var ampicillin ved EODS og trimetoprim-sulfadiazin ved NMBU. Effekten av metronidazol i kombinasjon med amoxicillin og klavulansyre mot effekten av amoxicillin og

klavulansyre alene har blitt evaluert hos hunder med hemoragisk diaré, hvor ingen signifikant forskjell i verken hospitaliseringslengde eller kliniske parametere ble funnet (Ortiz et al., 2018). Metronidazol brukes hyppig i humanmedisinen ved gastrointestinal sykdom grunnet sin effekt på clostridier (Ortiz et al., 2018), men hvilken rolle de ulike klostridiearter har hos hunder med blodig diaré er ukjent (Busch et al., 2015). Behandling med metronidazol øker i tillegg risikoen for at pasienten blir en bærer av multiresistente *Escherichia coli* (Gibson et al., 2011), samt at det har blitt assosiert med alvorlig toksisitet (Dow et al., 1989). Metronidazol kan også blant annet gi økt risiko for bakteriell translokasjon (Wells et al., 1987), økt mottakelighet overfor patogene bakterier og overvekst av sopp og andre mikrober (Skanche, 2018), og alle disse faktorer kan forverre situasjonen.

Ampicillin var et annet hyppig brukt preparat i studiepopulasjonen. Både amoxicillin og ampicillin er aminopenicilliner, og innehar likhetstrekk både med hensyn på virkeområde og effekt (L1.2.3. Bredspektrede penicilliner, 2016). Det fremstår som en mulighet at de tidligere nevnte observasjoner av amoxicillin med klavulansyre også kan stille spørsmål til effekten av ampicillin hos hunder med hemoragisk diaré.

Dersom behandling må iverksettes før dyrknings- og resistensbestemmelse foreligger, er det anbefalt å velge et antibiotikum rettet mot de eventuelle patogener i intestinaltraktus.

Eksempler er trimetoprim-sulfadiazin og amoxicillin/ampicillin. Hvis tilstanden til dyret forverres, eller dersom det ikke sees noen respons, kan disse kombineres med metronidazol og/eller fluorokinoloner (Bangen et al., 2014). Begge sykehus administrerte antibiotika som kan være indisert ved blodig diaré. Utover dette kan ikke denne studien spekulere i hvorfor eller på hvilket grunnlag de ulike typene antibiotika ble administrert ved sykehusene.

I vår studie var dødeligheten lav i hospitaliseringsperioden (ca. 5%), og få pasienter var kritisk syke ved ankomst. Det synes dermed som om antibiotika er benyttet i langt flere tilfeller enn nødvendig. Det er vanskelig å gi en sikker forklaring på hvorfor dette skjedde. En meget stor pågang av syke hunder gjennom døgnet over en kort periode, usikkerhet med tanke på årsak og ikke minst det perakutte forløpet samt dødsfall som ble observert hos enkelte pasienter og dermed et ønske om å “sikre seg”, er mulige årsaker. I tillegg var det en stressfaktor at det var et voldsomt mediepress og mange svært bekymrede hundeeiere. En viktig bemerkning er at vår studie har ekskludert pasienter hospitalisert i mindre enn ett døgn, og dermed også pasienter som kan ha hatt et perakutt forløp med fatalt utfall.

Annen behandling

En liten del av pasientene i totalpopulasjonen mottok annen medisinsk behandling utover behandlingen som er omtalt i denne studien. Dette var bl.a. behandling av tilstander diagnostisert før pasienten ble syk med AHDS. Så langt det har vært mulig har en i denne studien likevel forsøkt å ekskludere pasientene der type behandling potensielt kunne forklare blodig diaré.

Pasienter med fatalt utfall

Dødeligheten var generelt lav i totalpopulasjonen (6,1%) og var tilnærmet lik for de to studiepopulasjonene, med henholdsvis 6,5% ved NMBU og 5,4% ved EODS. Dødeligheten fremstår som minimalt høyere enn i enkelte tidligere studier av hunder med AHDS, som viser en dødelighet fra 0-5%(Dupont et al., 2021; Mortier et al., 2015; Unterer et al., 2011; Unterer et al., 2015). Det er dog ikke uproblematisk å sammenligne dødelighet i denne studien med andre studier av hunder med AHDS. De forskjellige studiene har blant annet ulike

inklusionskriterier for sine pasienter. Ett av inklusionskriteriene for denne studien var at pasientene skulle være hospitalisert i over ett døgn. Dette gjør at pasienter med perakutt forløp og potensielt fatalt utfall er ekskludert fra studien. Andre forhold som for eksempel eiers økonomi og holdning spiller også inn. I tillegg vil det være forskjeller mellom de ulike veterinærers praksis og hva som anses som dyrevelferdsmessig forsvarlig å la en hund gjennomgå.

Alle pasientene som døde i denne studien mottok antibiotikabehandling under hospitaliseringsperioden. Dette var imidlertid ingen kohortstudie, og det var dessuten for få pasienter med fatalt utfall til at man kunne teste antibiotikas betydning for utfall.

Konklusjon

Denne studien har sammenlignet to studiepopulasjoner ved henholdsvis NMBU Smådyrklubben og Evidensia Oslo Dyresykehus, under utbruddet av akutt hemoragisk diarésyndrom hos hund høsten 2019 i perioden 01.08.19-31.10.19. Resultatene viste store likheter mellom sykehusene, men det kunne se ut som at NMBU hadde flere eldre og kanskje noe mer alvorlig syke pasienter enn EODS. Det var lavt antall døde pasienter og det var ikke mulig å vurdere om forskjeller i klinikkenes behandlingsregime hadde påvirket sykdomforløp og utfall. Vi fant dog at begge klinikker hadde et svært høyt forbruk av antibiotika.

Takk til bidragsyttere

Vi ønsker å takke våre fantastiske veiledere, Ellen Skancke og Anita Haug Haaland. Takk for deres lidenskapelige engasjement, motivasjon og entusiasme. Dere går foran som inspirerende forbilder for fremtidige veterinærer, med deres høye faglige kompetanse, varme og ydmykhet. Takk for all tid dere har satt av i en ellers unormalt travel hverdag med flytting til Ås og Covid-19 restriksjoner. Dere har stilt opp fra hytta, fra Sørlandet, på telefon og generelt alle digitale plattformer til alle døgnets tider. Dere har virkelig vært veiledere i ordets rette forstand og heiet på oss til våre siste krampetrekk på tastaturet. Dere har rett og slett vært uvurderlige.

Vi ønsker også å rette en stor takk til Linn Benjaminsen Hølvold fra biblioteket som har brukt mye tid på livreddende hjelp med EndNote og grundig sjekk av kilder. Du ga oss håp når livet var mørkt og EndNote var enda mørkere.

Takk til Ane Nødtvedt for god hjelp med å sette rammene for denne studien.

En takk går også til Monica Heggelund for bruk av database hos Evidensia Oslo Dyresykehus.

Til slutt ønsker vi å takke Caroline Chapman for teknisk hjelp med Word og oppsett.

Summary

Title: An outbreak of acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs autumn 2019; a comparison of clinical presentation and treatment at NMBU University Animal Hospital and Evidensia Oslo Animal Hospital

Authors: Mia Lunder Krogen and Julie Robbestad

Supervisors: Ellen Skancke and Anita Haug Haaland, Department of Companion Animal Clinical Sciences

Acute haemorrhagic diarrhoea syndrome is a disease of unknown aetiology which is commonly occurring in dogs. The disease is characterized by acute onset of profuse, haemorrhagic diarrhoea, often accompanied by vomiting, lethargy, hyporexia, hypothermia and haemoconcentration. The disease is potentially fatal, but the prognosis is usually good if aggressive and adequate supportive treatment is implemented. In the autumn of 2019, an increase was registered in the number of cases of AHDS in dogs, mainly in south-eastern Norway. Several of the patients had fatal outcomes. In this regard, the Norwegian Food Safety Authority, the Norwegian Veterinary Institute and The Norwegian University of Life Sciences initiated an extensive data mapping regarding similar features in the affected dogs, hoping to uncover the cause of the disease. The majority of the dogs belonged to a few counties in south-eastern Norway, and the bacterium *Providencia alcalifaciens* was detected in numerous patients. However, the bacterium was also detected in a few clinically healthy dogs.

The purpose of this study was to describe dogs with AHDS, hospitalized for more than 24 hours at NMBU University Animal Hospital and Evidensia Oslo Animal Hospital in the period of 01.08.19-31.10.19, respectively. The patients' data were obtained using both of the animal clinics' medical record systems.

We wanted to evaluate the differences and similarities between the clinics regarding the patients' signalment, disease progression, clinical presentation, blood test results and treatment.

The results showed similarities between the study populations regarding gender and breed, as well as some of the vital signs such as heart rate and body temperature. The proportion of critical patients and patients with fatal outcomes was relatively low at both hospitals. However, there were also differences; NMBU had an older study population as well as an apparently higher proportion of patients with reduced general appearance in addition to a longer hospitalization period for their patients. There were also differences related to the blood test results, but this was likely due to different instruments of analysis. The treatment at the hospitals differed, considering the proportion of patients treated and which active substances were administered. EODS administered more antibiotics and digestive drugs to its patients compared to NMBU. When it came to analgesics and probiotics, this was administered to a greater extent to the patients at NMBU compared to EODS, though the differences were small and may thus be without significance.

Referanser

- Abd El-Baky, A., Mousa, S. & Kelany, M. (2017). Diagnosis of hemorrhagic gastroenteritis in dogs. *Bioscience Research*, 14 (4): 1223-1229.
- Abramson, N. & Melton, B. (2000). Leukocytosis: basics of clinical assessment. *American Family Physician*, 62 (9): 2053-60. doi: PMID: 11087187.
- American Veterinary Medical Association. (u.å.). *Senior pet care FAQ*. Tilgjengelig fra: <https://www.avma.org/resources/pet-owners/petcare/senior-pet-care-faq> (lest 2021/01/11).
- Bangen, M., Bergendahl, H., Bergsjø, B., Blakstad, E., Grave, K., Ingebrigtsen, K., Innerå, M., Lium, M., Lysvåg, C., Maclean, I., et al. (2014). *Terapianbefaling: bruk av antibakterielle midler til hund og katt*. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/Terapianbefaling_Antibakterielle%20midler%20hund%20og%20katt_2014_N.pdf (lest 2020/11/05).
- Bayani, J. & Squire, J. A. (2004). Fluorescence in situ Hybridization (FISH). *Current Protocols in Cell Biology*, Chapter 22: p. 22.4.1-22.4.52. doi: 10.1002/0471143030.cb2204s23.
- Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics. (u.å.). *Canikur Pro pasta førtilskudd til hund og katt*. Tilgjengelig fra: <https://www.apotek1.no/produkter/canikur-pro-60ml-898019p> (lest 2021/03/14).
- Borge, K. S., Tønnesen, R., Nødtvedt, A. & Indrebrø, A. (2010). Litter size at birth in purebred dogs - A retrospective study of 224 breeds. *Theriogenology*, 75 (5): 911-919. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.10.034.
- Busch, K., Suchodolski, J. S., Kühner, K. A., Minamoto, Y., Steiner, J. M., Mueller, R. S., Hartmann, K. & Unterer, S. (2015). Clostridium perfringens enterotoxin and Clostridium difficile toxin A/B do not play a role in acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs. *Veterinary Record*, 176 (10): 253-253. doi: 10.1136/vr.102738.
- Cave, N. J., Marks, S. L., Kass, P. H., Melli, A. C. & Brophy, M. A. (2002). Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (1): 52-9. doi: 10.2460/javma.2002.221.52.

- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S. & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (21): 13926-13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
- Chapter 15 - Anaesthesia of the Dog. (2014). I: Clarke, K. W., Trim, C. M. & Hall, L. W. (red.) *Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition)*, s. 405-498. Oxford: W.B. Saunders. Tilgjengelig fra:
<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/metamizole>. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2793-2.00015-3>.
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (u.å.-a). C-reactive protein . I: *eClinPath*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/proteins/acute-phase-proteins/c-reactive-protein/> (lest 2020/12/09).
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (u.å.-b). Erythrocytosis. I: *eClinPath*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/hematology/polycythemia/> (lest 2021/03/21).
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (u.å.-c). Interferences. I: *eClinPath*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/test-basics/interferences/> (lest 2021/01/10).
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (u.å.-d). Leukogram patterns. I: *eClinPath*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/hematology/leukogram-changes/leukogram-patterns/> (lest 2021/02/22).
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (u.å.-e). Total protein. I: *eClinPath*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/proteins/total-protein/> (lest 2020/11/04).
- De Briyne, N., Atkinson, J., Pokludová, L. & Borriello, S. P. (2014). Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *The Veterinary record*, 175 (13): 325-325. doi: 10.1136/vr.102462.
- Dow, S. W., LeCouteur, R. A., Poss, M. L. & Beadleston, D. (1989). Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195 (3): 365-8. doi: PMID: 2768064.

- Dupont, N., Jessen, L. R., Moberg, F., Zyskind, N., Lorentzen, C. & Bjørnvad, C. R. (2021). A retrospective study of 237 dogs hospitalized with suspected acute hemorrhagic diarrhea syndrome: Disease severity, treatment, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35 (2): 867-877. doi: 10.1111/jvim.16084.
- Eggertsdóttir, A. V. (2018). *Hvordan identifisere og diagnostisere hjertesykdom*. Oslo: Institutt for sports- og familiedyrmedisin (SportFaMed) (Forelesning 2018/09/04).
- Felleskatalogen. (2018). *Vetalgin Vet*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/vetalgin-vet-msd-animal-health-565140> (lest 2021/05/01).
- Felleskatalogen. (2019). *Somac*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/somac-takeda-564029> (lest 2021/05/06).
- Felleskatalogen. (2020). *Antepsin*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/antepsin-orion-546095> (lest 2021/02/11).
- Felleskatalogen. (2021). *Losec MUPS*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/losec-mups-astrazeneca-561134> (lest 2021/01/03).
- Felleskatalogen. (u.å.). *ATC-register*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/A02B> (lest 2021/01/23).
- Gallagher, A. (2020). *Acute Hemorrhagic Diarrhea Syndrome in Dogs (Hemorrhagic Gastroenteritis)*. MSD Veterinary Manual. Tilgjengelig fra: <https://www.msdrveterinary.com/digestive-system/diseases-of-the-stomach-and-intestines-in-small-animals/acute-hemorrhagic-diarrhea-syndrome-in-dogs> (lest 2020/11/06).
- Gibson, J. S., Morton, J. M., Cobbold, R. N., Filippich, L. J. & Trott, D. J. (2011). Risk factors for dogs becoming rectal carriers of multidrug-resistant *Escherichia coli* during hospitalization. *Epidemiol Infect*, 139 (10): 1511-21. doi: 10.1017/s0950268810002785.

- Grzeńkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S. & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34: 14-23. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.04.002.
- Hillström, A. (2016). *Canine C-reactive protein: Validation of Two Automated Canine-specific C-reactive Protein Assays and Studies on Clinical and Research Applications*. Doctoral thesis. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences. Tilgjengelig fra: https://pub.epsilon.slu.se/13597/7/hillstrom_anna_160823.pdf (lest 2021/01/16).
- Hughes, L. A., Williams, N., Clegg, P., Callaby, R., Nuttall, T., Coyne, K., Pinchbeck, G. & Dawson, S. (2012). Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Preventive Veterinary Medicine*, 104 (3-4): 309-16. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.12.003.
- Haaland, A. H., Herstand Valand, M. V., Nørstebø Foyn, S., Rodriguez Campos, S., Espenes, A., Wisløff, H., Valheim, M., Jørgensen Joan, H., Sekse, C. & Skancke, E. (2020, 2020/09/03). *Outbreak of acute hemorrhagic diarrhea in dogs in Norway; is Providencia alcalifaciens involved?* ECVIM2020, Digital conference.
- IDEXX Laboratories. (2019). *Catalyst CRP Test; Quick Reference Guide*. Tilgjengelig fra: <https://www.idexx.com/files/using-the-catalyst-crp-test.pdf> (lest 21/01/02).
- Jasiecka, A., Maślanka, T. & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Science*, 17 (1): 207-214. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030.
- Jessen, L. R., Damborg, P., Spohr, A., Goericke-Pesch, S., Langhorn, R., Houser, G., Willesen, J., Schjærff, M., Eriksen, T., Sørensen Møller, T., et al. (2018). *Antibiotikavejledning til familiedyr (2. udgave)*. Faggruppe Familiedyr (DDD). Tilgjengelig fra: https://www.ddd.dk/media/1312/antibiotikavejledning_2018_screen.pdf.
- Jones, P. H., Dawson, S., Gaskell, R. M., Coyne, K. P., Tierney, A., Setzkorn, C., Radford, A. D. & Noble, P. J. (2014). Surveillance of diarrhoea in small animal practice through the Small Animal Veterinary Surveillance Network (SAVSNET). *The Veterinary Journal*, 201 (3): 412-8. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.044.

- Kalchofner Guerrero, K. S., Schwarz, A., Wuhrmann, R., Feldmann, S., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2015). Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 204 (1): 99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.028>.
- Kenward, H., Elliott, J., Lee, T. & Pelligand, L. (2017). Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. *BMC Veterinary Research*, 13 (1): 244-244. doi: 10.1186/s12917-017-1156-7.
- Konijnenbelt-Peters, J., Van der Heijden, C., Ekhart, C., Bos, J., Bruhn, J. & Kramers, C. (2017). Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Practice*, 17 (3): 402-408. doi: 10.1111/papr.12467.
- L1.2.3. Bredspektrede penicilliner. (2016). I: Pilskog, S. (red.) *Norsk Legemiddelhåndbok*. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.3/Antimikrobielle_midler#Lk-01-infeksjon-701 (lest 2021/02/02).
- Lervik, A., Haga, A., Ranheim, B. & Lønaas, L. (2012). *Veterinær anestesi og smertebehandling*. Oslo: Norges Veterinærhøgskole.
- LifeAssays AB. (u.å.). *LifeAssays Canine CRP Kit*. Tilgjengelig fra: <https://shop.lifeassays.com/product/lifeassays-canine-crp-kit/> (lest 2020/10/14).
- Läkemedelsverket. (2016). *Dosering av antibiotika til hund - behandlingsrekkomendation*. Information från Läkemedelsverket 2016; 27(supplement): 4-17. Tilgjengelig fra: <https://www.lakemedelsverket.se/48d8cb/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekkomendationer/behandlingsrekkomendation/behandlingsrekkomendation-antibiotika-till-hund.pdf> (lest 2021/05/04).
- Mattilsynet. (2021). *Sykdomsutbrudd hos hund 2019*. Tilgjengelig fra: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/kjaledyr_og_konkurransedyr/hund/sykdomsutbrudd_hos_hund_2019/ (lest 2021/02/27).

- Miljkovic, M., Dragojevic-Simic, V., Rancic, N., Simic, R., Pekez-Pavliko, T., Kovacevic, A. & Stamenkovic, D. (2018). Metamizole Utilization and Expenditure During 6-Year Period: Serbia vs. Croatia. *Frontiers in Public Health*, 6 (213). doi: 10.3389/fpubh.2018.00213.
- Mortier, F., Strohmeyer, K., Hartmann, K. & Unterer, S. (2015). Acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs: 108 cases. *Veterinary Record*, 176 (24): 627-627. doi: 10.1136/vr.103090.
- Norsk Veterinærinstitutt. (2019). *Oppdatering hundesaken 16. oktober*. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/nyheter/oppdatering-hundesaken-16.oktober> (lest 20/12/10).
- Ortiz, V., Klein, I., Channel, S., Simpson, B., Wright, C., Edwards, R., Gilbert, R., Day, R. & Caddy, S. L. S. L. (2018). Evaluating the effect of metronidazole plus amoxicillin-clavulanate versus amoxicillin-clavulanate alone in canine haemorrhagic diarrhoea: a randomised controlled trial in primary care practice. *Journal of Small Animal Practice*, 59 (7): 398-403. doi: <https://doi.org/10.1111/jsap.12862>.
- Reid, J., Nolan, A., Hughes, J., Lascelles, D., Pawson, P. & Scott, E. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare*, 16 (S): 97.104.
- Remitz, J. (2013). *Defining Senior Age in Dogs*. PetMD. Tilgjengelig fra: https://www.petmd.com/dog/care/evr_dg_defining_senior_age_in_dogs (lest 2021/01/04).
- Rudolph, M. L., Busch, K., Prescott, J. F., Gohari, I. M., Leutenegger, C. M., Hermanns, W., Hartmann, K., Verspohl, J. & Unterer, S. (2018). Intestinal lesions in dog with acute hemorrhagic diarrhea syndrom associated with netF-positive Clostridium perfringens type A. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30 (4): 495-503. doi: <https://doi.org/10.1177/1040638718766983>.
- Schütter, A. F., Tüsmeyer, J. & Kästner, S. B. (2016). Influence of metamizole on 1) minimal alveolar concentration of sevoflurane in dogs and 2) on thermal and mechanical nociception in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43 (2): 215-26. doi: 10.1111/vaa.12289.

- Sentrallaboratoriet. (2021). *Referanseområder for sports og familedyr - Hund Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet*. Tilgjengelig fra: <https://www.sentrallaboratoriet.no/referanseomrader-hund/> (lest 2020/11/02).
- Sjetne Lund, H. (2018). *Kroppundersøkelse: hund og katt*. Oslo: Institutt for sports- og familiedyrmedisin (SportFaMed) (Forelesning 2018/05/20).
- Skanche, E. (2018). *Oppkast eller regurgitering?* Oslo: Institutt for sports- og familiedyrmedisin (SportFaMed) (Forelesning 2018/09/25).
- Tello, L. & Perez-Freytes, R. (2017). Fluid and Electrolyte Therapy During Vomiting and Diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47 (2): 505-519. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.09.013.
- Unterer, S., Strohmeyer, K., Kruse, B. D., Sauter-Louis, C. & Hartmann, K. (2011). Treatment of Aseptic Dogs with Hemorrhagic Gastroenteritis with Amoxicillin/Clavulanic Acid: A Prospective Blinded Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25 (5): 973-979. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00765.x>.
- Unterer, S., Busch, K., Leipig, M., Hermanns, W., Wolf, G., Straubinger, R. K., Mueller, R. S. & Hartmann, K. (2014). Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28 (1): 52-8. doi: 10.1111/jvim.12236.
- Unterer, S., Lechner, E., Mueller, R., Wolf, G., Straubinger, R., Schulz, B. & Hartmann, K. (2015). Prospective study of bacteraemia in acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs. *Veterinary Record*, 176 (12). doi: 10.1136/vr.102521.
- Unterer, S. & Busch, K. (2021). Acute Hemorrhagic Diarrhea Syndrome in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51 (1): 79-92. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.007.
- VESO. (u.å.). *Zoolac propaste*. Tilgjengelig fra: <https://www.apotek1.no/produkter/zoolac-propasta-32ml-ml-936680p> (lest 2021/02/12).
- VetCare LTD. (u.å.). *Vetcare Proccanius*. Tilgjengelig fra: <https://proccanius.com/> (lest 2021/05/05).

Vetconnect PLUS. (2013). *Total Protein*. Tilgjengelig fra:

<https://www.idexx.fi/files/8087-us-totalprotein-interpretive-summary.pdf> (lest 2020/11/21).

VetPlus. (u.å.). *Promax Nutritional Paste in Syringe for Dog*. Tilgjengelig fra:

<https://www.pet-supermarket.co.uk/Promax-Nutritional-Paste-in-Syringe-for-Dog-30ml-Syringe/p/I0004539#product-details-tab> (lest 2021/05/05).

Wells, C. L., Maddaus, M. A., Reynolds, C. M., Jechorek, R. P. & Simmons, R. L. (1987). Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immun*, 55 (11): 2689-94. doi: 10.1128/iai.55.11.2689-2694.1987.

Ziese, A. L., Suchodolski, J. S., Hartmann, K., Busch, K., Anderson, A., Sarwar, F., Sindern, N. & Unterer, S. (2018). Effect of probiotic treatment on the clinical course, intestinal microbiome, and toxigenic *Clostridium perfringens* in dogs with acute hemorrhagic diarrhea. *PLoS One*, 13 (9): e0204691. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204691>.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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