



Att. Christian Strøyer,
Fødevarestyrelsen
Cc: Lægemiddelstyrelsen dkma@dkma.dk

km/22-01816
9.maj 2022

**Problemstillinger ved implementering af
ny veterinærlægemiddelforordning
(2019/6). Heste og familiedyr.**

Indhold

Baggrund.....	1
Eksempler på problemstillinger i forhold til lægemidler til heste og familiedyr	3
Relevante links	10
Referenceliste og bilag.....	11

Baggrund

Forfatterne af dette dokument bakker helhjertet op om formålet med den nye veterinærlægemiddelforordning med hensyn til at begrænse unødvendig brug af antimikrobielle lægemidler til dyr og imødeser, at forordningen med tiden vil medføre en øget tilgængelighed af veterinære lægemidler på tværs af EU's grænser.

Gevinsten af et effektivt samarbejde mellem bl.a. Fødevarestyrelsen, Lægemedelstyrelsen, dedikerede dyreejere og dyrlæger er, at Danmark anses som et af foregangslandene, når talen falder på brug af antibiotika til dyr. Vi har vist, at en samlet indsats med afsæt i den nyeste viden kan resultere i en reduktion af antibiotikaforbruget samtidig med, at vi har fastholdt den høje standard for dyresundhed og dyrevelfærd, som vi er kendte for.

Som italesat ved tidligere lejligheder efterlader implementeringen af en ny veterinærlægemiddelforordning (2019/6) imidlertid danske dyrlæger i et dagligt dilemma mellem at yde evidensbaseret faglig korrekt og dyreetisk forsvarlig behandling eller at yde behandling, som dikteres af forordningen og lægemidlernes SPC. Sidstnævnte tvinger dyrlæger til at tilsidesætte hensynet til den enkelte patient og dennes individuelle behov for eksempelvis dosisjustering, selvom dette betragtes som "best practice". Følges lægemidlers SPC'er ukritisk, vil det derfor utvivlsomt føre til suboptimal behandling og unødigt lidelse hos mange patienter. Vi mener samtidig, at der er en begrundet risiko for øget resistensudviklingen, når dyrlæger tvinges til at behandle jf. SPC'et uden skelen til ny evidens. Sidst, men ikke mindst, kan det være til direkte fare for dyrlægenes arbejdssikkerhed, når eksempelvis SPC'erne dikterer en utilstrækkelig dosis for beroligelse og bedøvelse af dyr, som dyrlægerne skal håndtere.

Forfatterne ønsker med dette skriv at tydeliggøre overfor bl.a. fødevarestyrelsen, at dyrlægenes gængse behandlingsprotokoller på ingen måde er baseret på individuelle erfaringer eller empiri, men derimod solid evidens. For både familiedyrsdyrlæger og hestedyrlæger er der af førende eksperter udarbejdet valide antibiotikaguidelines, hvor indholdet er baseret på den nyeste tilgængelige viden om infektionstyper, agens, lægemiddelsikkerhed, -virkning og effekt (f.eks. [Antibiotikavejledning til Familiedyr 2. udg.](#)), hvilket fremhæves i fødevarestyrelsens egen [vejledning](#) fra 28. januar 2022.

Vi ønsker også med denne henvendelse at stille spørgsmålstejn ved at løsningen på problemstillingerne blot er opdatering af lægemidlernes SPC'er, da forskning og evidensbaseret behandling af dyr til enhver tid vil flytte sig hurtigere end lægemidlernes SPC'er vil opdateres. Intet SPC vil derfor nogensinde kunne eller skulle tage højde for samtlige variationer af underliggende sygdomstilstande, hvorfor det fortsat vil være nødvendigt, at dyrlæger ansvarsfuldt og velbegrunder, men ikke nødvendigvis undtagelsesvist, kan fravige lægemidlets SPC uden risiko for urimelige juridiske konsekvenser.

Vi ser et behov for, at man på nationalt plan accepterer en fortolkning, som gør det muligt at opretholde den høje faglige standard for behandling af dyr og dyrevelfærd, som vi har i Danmark. Ikke kun når det gælder anvendelse af antimikrobielle midler, men også for en række andre mindst lige så vigtige lægemidler. Vi ønsker tillige en tolkning, som ikke går på kompromis med dyrlægenes sikkerhed under udførelsen af deres arbejde.

I det følgende beskrives en række eksempler, der beskriver nogle af de konkrete udfordringer, som dyrlægerne støder på, når de skal forsøge at opfylde det uforventede krav om at følge lægemidlets SPC. Ligeledes indeholder dokumentet baggrundsinformation, som Fødevarestyrelsen er velkommen til at anvende ved fremtidige diskussioner på både nationalt og internationalt plan.

Vi står naturligvis til rådighed for uddybning og ser frem til en konstruktiv dialog og en fælles indsats hen mod nogle løsninger, som tjener både dyr og mennesker bedst.

Henvendelser bedes rettet til fagpolitisk konsulent Karin Melsen på km@ddd.dk.

Bedste hilsner

Hanne Knude Palshøj
Dyrlæge,
Formand Den Danske Dyrlægeforening (DDD)



Annemarie T. Kristensen
Institutleder, professor
Universitetshospitalet for familiedyr og Store husdyr
Institut for Klinisk Veterinærmedicin
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet



Ginnie Holmes
Fagdyrlæge, Hstedoktoren
Formand Faggruppe Heste (DDD)



Christine Fossing
Fagdyrlæge, Ph.d,
Formand Faggruppe Familiedyr (DDD)



Rikke Findshøj Delany
Dyrlæge, certAVPequinemedicine
Evidensia Faxe Dyrehospital



Tina Møller Sørensen
Dyrlæge, Ph.d, adjunkt
Universitetshospitalet for familiedyr



Marlene Dichow
Dyrlæge,
Hjørnegårdens Dyreklinik



Louise Frost-Christensen
Dyrlæge, GPCert(SAS)
Dyreklinikken Artemis



Eksempler på problemstillinger i forhold til lægemidler til heste og familiedyr

I det følgende afsnit fremhæves udvalgte lægemidler og grupper af lægemidler, hvor SPC'ernes tekst især kommer i direkte strid med dyrevelfærdslovgivningen, og hvor infektiøse tilstande vil blive fejlbehandlet. Her vil afvigelser fra SPC'erne ikke kun forekomme undtagelsesvist, hvis vi som dyrlæger skal overholde vores vigtigste mål – at undgå unødigt lidelse hos vores patienter.

Antibiotika

Brug af antibiotika er essentielt for behandling af bakterielle infektioner hos både dyr og mennesker. Ofte er sygdommene progressive og udvikler sig hurtigt, især hos kritisk syge patienter, hvorfor et såkaldt erfaringsbaseret (empirisk) initialt valg af antibiotika ofte er påkrævet på baggrund af en klinisk mistanke om infektion, da man ikke kan afvente evt. dyrkning og resistenssvar før en behandling igangsættes. Sættes en behandling ikke i gang umiddelbart, vil dette unægtelig få en negativ indflydelse på patientens overlevelsesmuligheder (Wilson & Magdesian, 2021).

Valg af antibiotikum

Information om den mistænkte bakterieart og typiske resistensprofil samt en grundig vurdering af det valgte antimikrobielle lægemiddels spektrum, virkningsmekanisme, indikationer, doser, hvordan det lettest administreres, omkostninger og bivirkninger tages alle i betragtning **før** behandlingen sættes i gang. Det overordnede mål er at skade eller hæmme bakterien på en måde, hvor den enten slås ihjel eller gøres så sårbar, at dyrets eget immunforsvar kan eliminere infektionen uden at dyret påvirkes negativt. Sidstnævnte en kendt strategi i den humane sundhedssektor, hvor lægerne i årtier har forkorte behandlingens længde for specifikke infektioner som f.eks. blærebetændelse (<https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>: EAU guidelines afsnit 3.4 – anbefales ned til 1 dags behandling for nogle antibiotika og klinisk effekt er primære mål). Det overordnede mål med at bekæmpe infektionen, står naturligvis altid i tæt relation til vores viden om den stigende antibiotikaresistens på verdensplan, hvilket gør, at vi som dyrlæger til enhver tid skal udvise særlig omtanke og omhu, når vi vælger at behandle sygdomme hos dyr med antibiotika. Derfor tager de [danske antibiotikaguidelines](#) for familiedyr og heste også udgangspunkt i følgende kriterier for ansvarlig brug af antibiotika:

- Tilstedeværelse af en bakteriel infektion skal være påvist eller der skal være en velbegrunnet klinisk mistanke om en bakteriel infektion. Med andre ord skal infektioner med virus, parasitter, svampe og andre inflammatoriske lidelser, som ikke responderer på antibiotikaterapi, være udelukket eller kunne betragtes som værende usandsynlige.
- Infektionen skal med al sandsynlighed ikke kunne nedkæmpes af værtsdyret uden brug af antibiotika.

Mængde og længde af behandling

Det er veldokumenteret, at underbehandling (for lav dosering eller doseringsinterval) kan medføre udvikling af antibiotikaresistens, hvorfor dette er en vigtig faktor, når bakterielle sygdomme skal bekæmpes. Antibiotika er effektivt, når doseringen overstiger bakteriernes såkaldte minimums inhibitoriske koncentrationer (MIC-værdier) på infektionsstedet. Vedvarende brug af doseringer, der ligger suboptimalt, er derfor specielt

bekymrende, idet det om noget kan føre til resistensudvikling. I forhold til valget af et givent antibiotikum ud fra en resistensundersøgelse udfordres den veterinære verden i høj grad af manglende specifikke grænseværdier (MIC) for de enkelte bakterier i de respektive organer og for de enkelte dyrearter. Laboratoriernes resistenssvar er derfor i nogen grad udtryk for viden om farmakodynamik og –kinetik hos mennesker, hvilket også gør resistensprofiler vanskelige at tolke fornuftigt for mange praktiserende dyrlæger.

Oralt administrerede lægemidler kan absorberes på forskellig vis alt efter om dyret æder eller ej. Derfor kan de koncentrationer, der efterfølgende kan opnås i blod og væv, være en del lavere end de koncentrationer, der kan opnås i mennesker, der doseres oralt med samme lægemiddel. Her har den kliniske og forskningsmæssige erfaring der deles på verdensplan lært os at dosere højere eller hyppigere for at opnå en klinisk effekt hos de fleste patienter. *The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* har samlet viden om MIC grænseværdier og behandlingsanbefalinger for nogle infektioner hos bl.a. heste baseret på forskning og farmakokinetik studier (eksempler vedlagt som bilag 1). Herudover har CLSI også på denne baggrund udgivet anbefalinger til valg af antibiotika til heste med forskellige bakterielle infektioner under hensyntagen til forskellige lægemidlers klassificering hos WHO (critically important to human health (CIA), highly important to human health (HIA) og important to human health (IA) etc). (Eksempler herpå findes i bilag 2).

Anbefalingerne fra CLSI står i stærk kontrast til markedsføringstilladelser og doseringsangivelser i flere lægemidlers SPC'er. Ny forskning fra Australien viser, at videnskabelige anbefalingerne vedrørende dosering i den peer- review'ede litteratur typisk er **højere end det som lægemidlets SPC angiver**. Dette problem gør sig gældende ikke kun i Danmark, men også i lande som Australien, UK og USA, hvilket gør det til et globalt problem.

Videnskabeligt ved man, at det er de højere doseringer, som bør anvendes for at sikre både dyrets tarv og for at undgå øgede resistensproblemer (Hardefeldt 2020). Der findes mange eksempler på lægemidler, som ved brug jf. SPC'et og den nye lægemiddelforordning vil føre til problematisk underdosering. Som et eksempel fra hesteverdenen kan nævnes Penicillin procain (Penicillin G), som jf. SPC i både Danmark, USA, UK og Australien underdoseres i forhold til hvad der er evidensbaseret anbefalet. Et review af 91 videnskabelige artikler om brugen af henholdsvis penicillin procain, trimethoprim sulfadiazin (TMP) og gentamicin i de største videnskabelige hestetidsskrifter (*Equine Veterinary Journal*, *Equine Veterinary Education*, *Australian Veterinary Journal*, *Australian Equine Veterinarian*, *The Journal of Veterinary Internal Medicine* og *The Journal of Veterinary Science*) fra 2015 til 2018 (Hardefeldt et al. 2019) viste, at man videnskabeligt og evidensbaseret anbefaler at bruge penicillin procain i en dosis der hedder 20.000-25.000 IU/kg 2 x dagligt, gentamicin i en dosis der hedder 8,8 mg/kg 1 x dagligt i føl, 6,6 mg/kg i voksne heste og TMP i en dosis der hedder 30 mg/kg 2 x dagligt. Disse afvigende anbefalinger i forhold til det der angives i SPC'erne skyldes primært **ny viden** omkring lægemidlernes farmakokinetik, farmakodynamik og viden om, hvor de ønskede plasmakoncentrationer bør ligge, for at opnå en tilstrækkelig MIC i dyret ved de relevante infektioner. Dette har dog ofte ikke ført til at lægemidlets markedsføringsindehaver har lavet en variationsansøgning eller forsøgt at få ændret i lægemidlets SPC, da dette er en tung, dyr og tidskrævende proces. At få opdateret et SPC er ikke noget der ordnes med et fingerknips, og derfor afspejles den nyeste akkumulerede viden ofte ikke i de nuværende SPC'er. Medicinalvirksomhederne vil heller aldrig have mulighed for at udføre dokumenterede studier, der kan efterligne den diversitet der er i patientpopulationen inkl. andre samtidige sygdomme og behandlinger (multimodal behandling), der er brug for, for at få en markedsføringstilladelse igennem. Dette gør sig desuden ikke kun gældende for antimikrobielle lægemidler, men alle typer af lægemidler, som denne forordning også rammer.

Derfor skal og bør SPC'ernes doseringer udelukkende være vejledende for voksne patienter af samme art uden

andre samtidige sygdomme, hvorimod det bør være op til den enkelte behandlende dyrlæges personlige vurdering og ansvar at justere doseringer efter de hensyn der kræves for den enkelte patient.

Nedenfor angives eksempler på antibiotika, hvor der opleves diskrepans mellem SPC og faktuelle brug. I de efterfølgende afsnit angives eksempler for andre typer lægemidler.

Penicillin procain (Penicillin G) til hest (Ethacillin vet. Penovet Vet. Primopen)

Er et tidsafhængigt antibiotikum, hvorfor plasmakoncentrationen skal ligge over MIC i længst mulig tid i doseringsintervallet for at opnå baktericid effekt. For grampositive infektioner er det i min 50% af tiden og for gram negative infektioner i minimum 80% af tiden. Derfor er **dosering 2 x dagligt nødvendig i heste**. Studier af farmakokinetik og farmakodynamik i hest har ført til **anbefalinger af en dosis på 22.000 IU/kg (svarende til 22 mg/kg)** (Sullins, Messer & Nelson. 1984, Uboh et al. 2000).

Desværre foreskriver SPC en dosis på mellem 12-20 mg/kg og kun 1 x daglig administration, hvilket er fuldstændigt utilstrækkeligt til at bekæmpe de fleste infektioner!

Gentamicin til hest (Genta-Equine, Gentavet).

Er et koncentrationsafhængigt antibiotikum, hvorfor peak plasmakoncentration (C_{max}) er det afgørende for dets effektivitet mod bakterielle infektioner. Det er desuden polært og distribueres primært til ekstracellulære væsker. Gentamicin er mest effektivt når ratioen C_{max}:MIC er 8-12:1 (Bauquier et al. 2015, Magdesian 2017). **Dosis til voksne heste bør derfor være 6,6 mg/kg og til føl 8,8 mg/kg 1 x dagligt**. Den højere dosering til føl skyldes blandt andet at de har større mængde vand i kroppen end de voksne heste. (Bauquier et al. 2015, Magdesian 2017)

Desværre foreskriver SPC kun én dosis på 6,6 mg/kg 1 x dagligt, hvilket ikke tager højde for det højere doseringsbehov ved behandling af neonatale føl.

Trimethoprim sulfadiazin (Norodine Vet., Equibactin vet.)

Er et tidsafhængigt antibiotikum, hvorfor plasmakoncentrationen skal ligge over MIC i længst mulig tid i doseringsintervallet for at opnå baktericid effekt. Derfor **anbefales 2 x dagligt administration** ved behandling af langt de fleste equine bakterielle infektioner (Gustafsson et al 1999). Studier af lægemidlets farmakokinetik og farmakodynamik viser desuden at **det bør indgives i en dosis på 30 mg/kg** (Gustafsson et al 1999).

Desværre foreskriver SPC en dosis på 30 mg/kg dagligt, hvilket er fuldstændigt utilstrækkeligt til at bekæmpe de fleste infektioner.

Oxytetracyclin (Oxtra DD)

Dette antibiotikum anvendes ofte til føl med flexorsene-deformiteter, idet videnskabelige studier har vist, at det kan en meget gavnlige effekt i ledkinematikken, når det anvendes i supraantimikrobielle doser (**3 gram/føl på ca. på 50 kg ~ 60 mg/kg**) i 2-3 dage IV (Kasper et al. 1995, Arnoczky et al. 2004, Papich 1995). Antibiotikummet anvendes her ikke med det sigte at behandle en bakteriel infektion, men her imod en medfødt sene-deformitet, som ubehandlet vil gøre føllet til krøbling på sigt.

Desværre foreskriver SPC en dosis til føl på 10 mg/kg, hvilket samlet vil give en dosis på 0,5 gram/føl der vejer cirka 50 kg. Med så lav en dosis vil man med en behandling på ingen måde opnå det ønskede effekt på de deformerede sener. Der findes ikke alternativer til denne behandlingsform i hverken Danmark eller EU.

Smertestillende midler

Meloxicam (Metacam, Equicam, Infracam, Loxicom, melovem, Meloxidolor, Meloxidyl, Novaquin, Recocam, Rheumocam)

Behandling af føl med dette NSAID er anderledes end behandling af voksne heste. Dette skyldes, at føl har et højere indhold af vand i kroppen, et større ekstracellulært væske kompartment, lavere serumprotein koncentrationer og en anderledes metabolisme af lægemidler. Som følge af videnskabelige studier af farmakokinetik af meloxicam anbefales det at anvende en dosering på 0,6 mg/kg 2 x dagligt til føl under 7 uger (Raidal et al. 2013).

Dette tages der desværre ikke højde for i SPC, hvor dosis er 0,6 mg/kg 1 x dagl. Dette vil hos føl føre til underdosering og heraf ikke tilfredsstillende smertelindring.

Flunixin Meglumine (Finadyne Vet., Flunipaste, Flunixin Vet, Wellicox)

Behandling af føl med dette NSAID er anderledes end ved behandling i voksne heste. Dette skyldes at føl har et højere indhold af vand i kroppen, et større ekstracellulært væske kompartment, lavere serumprotein koncentrationer og en anderledes metabolisme af lægemidler. Som følge af videnskabelige studier af farmakokinetik af flunixin meglumine anbefales, at **dosis øges med en faktor op til 1,5 (~ 1,65 mg/kg) og at dosisintervallet øges for at undgå toksicitet** (Crisman et al. 1996).

Dette tages der desværre ikke højde for i SPC, hvor kun én dosis er godkendt (1,1 mg/kg). Dette vil hos føl føre til underdosering og heraf ikke tilfredsstillende smertelindring.

Metadon (Comfortan Vet)

Dette middel bruges oftest i kombination med bedøvelser/anæstesi til præmedicinering. Her er en dosering på 0,2-0,4 mg/kg anbefalet, men samme dosis er oftest også tilstrækkelig til almindelig smertebehandling, og den lave dosis giver færre bivirkninger som sløvhed og nedsat tarmmotorik.

Dette tages der ikke højde for i SPC, hvor en dosis til hund er 0,5-1,0 mg/kg, som typisk er alt for høj og giver mange bivirkninger.

Anæstetika

Alfaxalon (Alfax Multidose)

Som ved metadon er problemet ved dette lægemiddel at en meget lav dosis oftest er tilstrækkelig til at opnå effekt. Præmedicinering har netop til formål at nedsætte dosis af anæstetika, og dermed nedsætte risikoen for bivirkninger yderligere. Efter en kraftig præmedicinering med et alfa-2 adrenerg præparat kan alfaxalon induktionsdosis helt ned til 0,5 mg/kg IV være effektive (Beths et al 2014).

Dette tages der ikke hensyn til i SPC, som angiver induktion til kat på 5 mg/kg både med og uden præmedicinering, hvilket leder til voldsomt forhøjede doseringer, når præmedicinering også anvendes.

Appetitstimulerende midler

Mirtazapin (Mirataz)

Til appetitstimulering af småt spisende eller anorektiske katte kan dette være effektivt, men behandlingens længden, der er nødvendig, kan variere. Mange gange er et par dage nok samtidig med at behandling for den primære sygdom opstartes, og så snart katten spiser selv kan det oftest stoppes igen.

SPC angiver daglig dosering i 14 dage, og efterlader ingen mulighed for kortere behandlingsperioder til effekt i formuleringen, og leder derfor til unødigt overforbrug af medicin hos mange katte.

Binyrebarkhormoner

Glukokortikoider (Equipred Vet, Equisolon)

Farmakologiske doser af glukokortikoider har profund indvirkning på dyrets endogene glukokortikoidregulation, idet behandling med disse typer lægemidler undertrykker både hypothalamus og hypofysens hormonproduktion ved at udøve negativ feedback. For at HPA-aksen (Hypothalamus- Pituitary- Adrenal) skal kunne komme sig og genvinde dens normale funktion efter endt behandling, **kræves det at patienten trappes ud af behandlingen med exogene glukokortikoider.** Dette anbefales ved behandlinger der overstiger 14 dage. Sker dette ikke, kan patienten udvikle alvorlige tegn på glukokortikoidabstinenser f.eks. nedstemthed, depression, motions intolerance, væggtab, diarre, og adfærdssændringer. Trappes dyret ikke ud af medicinen, er der ligeledes risiko for at udløse en iatrogen Cushings sygdom i dyret. Et andet potentielt meget alvorligt problem med glukokortikoider er, at de godkendte doser på 1 mg/kg der jf. SPCet er godkendt til heste, kan føre til alvorlig livstruende sygdom hos heste som er prædisponeret for sygdommen forfangenhed. Hvis ikke dosis nedjusteres hos disse heste øges risikoen markant for at disse patienter udvikler klinisk forfangenhed. **Her er det essentielt at dosis justeres ned i henhold til patientens underliggende sygdom.** Det kræver en nøje risk/benefit analyse hver gang en patient behandles med glukokortikoider, og dyrlægen må altid tage nøje hensyn til underliggende sygdomme og problemstillinger (Adams 2001, Cuming et al. 2018).

Lægemidlernes SPC for glukokortikoider til hest tillader dog ikke, at dosis justeres alt efter risikoprofilen på patienten eller at dyret trappes ud af lægemidlet efter endt behandling. Dette kan i værste fald få fatale konsekvenser for dyret.

Diuretika

Furosemid (Dimazon Vet)

Hunde og katte i hjertesvigt eller nyresvigt kan have behov for furosemid injektioner i den kritiske periode. Da det er skrøbelige og kritiske patienter, bør dosis forsigtigt titreres efter effekt, så man ikke risikerer en overdosering, og dermed at forårsage et hypovolæmisk chok eller elektrolytforstyrrelser. Doser på 2 mg/kg givet med tiltagende hyppighed hver 2.-6. time eller kontinuerligt drop er ofte brugt i protokoller og anbefalinger til de kritiske patienter ([Plumbs](#), Keene BW et al. 2019).

Dette er ikke muligt i SPC, hvor en fast dosis på 5 mg/kg 1-2 gange dagligt er angivet, en dosis der i mange tilfælde vil kunne være livsfarlig for cirkulatorisk ustabile patienter.

Mavesårsmedicin

Omeprazol (Gastrogard, Equinor, Hippozol Vet)

Lægemidlet anvendes i forskellige formuleringer til at bekæmpe mavesår, både i den non-glandulære del af mavesækken og i den glandulære del, samt ved overgangen til tyndtarmen, kaldet pylorus. At behandle jf. SPC'ernes angivelser er dog ret problematisk. De nuværende doseringsanbefalinger tager ikke højde for den nyeste evidens, som beskriver meget varierende syre-suppression ved den angivne dosis på 4 mg/kg administreret 1 x dagligt. Studier har vist en meget varierende biotilgængelighed af de forskellige omeprazol-produkter, alt efter om hesten har ædt eller ej. Dette kan påvirke effekten af lægemidlet i negativ retning (Sykes 2019). **Følges de nuværende doseringsanbefalinger ang. hyppighed af dosering i SPC strikte, vil et sted mellem 15-30% af hestene blive underbehandlet, alt efter hvor deres mavesår sidder.** Dette gælder især for heste med sår i den glandulære del af mavesækken, som især kan være smertefulde (Sykes et al. 2014). Individuelt respons på mavesårsbehandling er derfor en langt mere afgørende faktor for korrekt medicinsk management af hesten end at adhærere til en generisk "one size fits all" behandling af alle heste med mavesår jf. SPC. Varigheden af behandlingen hesten skal have for at opnå heling, angives i SPC til 28 dage. Dette kan dog variere enormt patienterne imellem. Studier har vist at behandling i 14 dage hos en del patienter med sår i den non-glandulære del kan være tilstrækkeligt (St. blank 2021), hvorfor **dosering i 28 dage hos de heste vil føre til markant unødigt overbehandling.**

For at undgå unødigt underdosering og langvarig overbehandling, bør der være mulighed for at tilpasse behandlingen til det enkelte individ, baseret på dyrlægens kendskab til patienten, placering- og alvorsgraden af dennes mavesår, samt faktorer så som hestens management med mere. Med de nuværende anvisninger i SPC lader det sig slet ikke gøre.

Vacciner

Vaccination mod Equin Influenza (EI) (Equilis Prequenza, Equilis Prequenza TE, ProtecFlu, ProteqFlu TE, EquipFT) EI er en yderst smitsom luftvejsvirus, som især smitter til yngre heste og heste, som deltager i samlinger med andre heste. EI er luftbåret, og større udbrud kan få enormt stor betydning for den samlede hestepopulation og tilhørende industri, hvis ikke den bekæmpes. Især flytning af heste på kryds og tværs af landegrænser er en af hovedårsagerne til spredning af EI. Dette har man for kun få år siden oplevet i UK, hvor et meget stort udbrud af netop influenza satte en stopper for hele væddeløbs- og stævneindustrien i en længere periode. I DK og resten af verden anbefales det som minimum, at hestene modtager 3 primære vaccinationer og at de herefter vaccineres årligt. Dette er ligeledes hvad SPC'erne for de forskellige influenzavacciner dikterer på nuværende tidspunkt. Det internationale forbund for ridesporten kaldet FEI (Federation Equestre Internationale) har dog, baseret på det markant øgede biosecurity risiko for smitte under stævner, hvor dyr fra mange forskellige dele af ind/og udland mødes, vurderet at hestene bør vaccineres med noget kortere intervaller for at undgå udbrud af den meget smitsomme sygdom. Under FEI-regler kan man derfor som hest ikke deltage, hvis det er mere end 6 måneder og 21 dage siden sidste vaccination (<https://inside.fei.org/fei/your-role/veterinarians/biosecurity-movements/vaccinations>). Dette understøttes af flere videnskabelige undersøgelser af udbrud af EI og vaccination imod EI (Gildea et al. 2020). Undersøgelserne viser, at heste kan respondere vidt forskelligt på vaccination og at dækningsperioden hvor vaccinen effektivt beskytter hestene kan variere enormt, især i de yngre heste med en kortere vaccinationshistorik. Det er derfor sund fornuft at vaccinere heste som skal deltage i stævner og samlinger med andre heste både nationalt og international med kortere intervaller end dem der er angivet i vaccinerens SPC.

I SPC for f.eks. influenza vaccinen Equilis prequenza er angivet doseringsforslag med anbefaling af årlig revaccination 12 mdr.) efter grundvaccinationerne. Det er her uklart om det er tilladt at anvende et kortere interval på f.eks. 6 måneder, som kræves af FEI?

I SPC for influenza vaccinen proteqFlu Ligeledes doseringsforslag (1. program) med instruks om årlig revaccination efter grundvaccination. Det er her ligeledes uklart om det er tilladt at anvende et kortere interval på f.eks. 6 måneder, som kræves af FEI?

Distemper, Hundesyge og leverbetændelse (Nobivac DHP)

Anbefalinger fra førende immunologer i den veterinære verden har siden 2015 anbefalet en basisvaccination til hunde i alderen 8., 12., 16. uge samt revaccination mellem 6.-12. måneder for en tilstrækkelig dækning af hunde mod disse kernesygdomme (Day MJ et al. 2016). Mange har derfor ændret praksis til dette regime, og efter den sidste basisvaccine gives ved 6.-8. levemåned ses mange færre alvorlige tilfælde af parvovirusdiarré hos hunde, da vaccinedækningen er blevet optimeret med denne protokol. Desuden er der større fokus på at de voksne hunde ikke behøver så ofte vaccination som tidligere antaget, og at en blodprøvemåling af antistoffer kan afgøre om den enkelte hund har brug for at få gentaget vaccinationen.

Dette er ikke muligt ifølge SPC, da dosis angives til alderen 8. og 12. uger, og derefter 1 års alderen. Alternative vaccineprodukter med de tre sygdomskomponenter har SPC der følger anbefalingerne tættere, men alle har ekstra vaccinekomponenter fx parainfluenza eller leptospirose, som ikke nødvendigvis er indikeret eller nødvendigt i alle hunde. Det leder derfor til overvaccination for disse komponenter. Desuden er der ingen af vaccine SPC, der efterlader muligheden for serologisk testning som alternativ til revaccination i voksenalderen.

Multimodal behandling

Som nævnt for anæstetika vil multimodal behandling (kombinationsbehandling med flere præparater for at opnå tilstrækkelig effekt) ofte kunne nedsætte bivirkningsprofiler hos de enkelte patienter, i kraft af at doser for de enkelte præparater kan nedsættes, og der opnås en synergistisk effekt ved at kombinere præparater (Mayoral Rojals et al 2022, Moser et al. 1998). SPC'er er sjældent godkendte med doseringsforslag i forbindelse med multimodal behandling, hvorfor kraftige overdoseringer kan forventes hvis de enkelte SPC'er skal følges for alle produkterne.

Ud over de lægemidler, der er nævnt og beskrevet i dette dokument, er der mange flere som er problematiske i forhold til brug jf. SPC, men vi ønsker i første omgang at Fødevarestyrelsen og lægemiddelstyrelsen forholder sig konkret til disse.

Relevante links

Nationale og internationale anbefalinger

App til smartphone: Equine Drugs – British Equine Veterinary Association
antibiotika doserings vejledning.

App til smartphone: AntibiotikaSvH – udviklet af Faggruppe Heste under Den Danske Dyrlægeforening

Link til de Australske dyrlægers antibiotikaguideline:

<https://vetantibiotics.fvas.unimelb.edu.au/equine-medical-guidelines/>

Link til AAEP (Association of Equine Veterinary Practitioners' antibiotika guideline:

<https://www.avma.org/antimicrobials-guidelines-judicious-therapeutic-use>

[AAHA/AAFP 2014 basic guidelines for judicious therapeutic use of antimicrobials.](#)

[Antimicrobial drug use in veterinary medicine. J Vet Intern Med: Jul-Aug 2005](#) (Morley et al. 2005).

[ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. J Vet Intern Med: Mar-Apr 2015.](#) (Weese et al. 2015).

[Infection prevention and control best practice guidelines for small animal veterinary clinics](#) (Canadian Committee on Antimicrobial Resistance: August 2008).

[ISCAID Guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats.](#) (Weese et al. 2019).

[ISCAID Antimicrobial Working Group Guidelines for diagnosis and therapy of canine superficial bacterial folliculitis \(pyoderma\)](#)(Hillier et al. 2014).

Link til CLSI anbefalinger <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01s/>

[Antibiotikavejledning Faggruppe Familiedyr 2. udg. 2018](#)

[ESCCAP guidelines om optimal sygdomskontrol af bla. endoparasitter, ectoparasitter, vektorbårne sygdomme og protozoer.](#)

Referenceliste

- Adams 2001. Endocrine pharmacology. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edition. Iowa State Press, ss. 593-682.
- Arnoczky et al. 2004. In vitro effects of oxytetracycline on matrix metalloproteinase-1 mRNA expression and on collagen gel contraction by cultured myofibroblasts obtained from the accessory ligament of foals. *Am. J. Vet. Res.* (65), ss. 491–496.
- Bauquier et al. 2015. Plasma peak and trough gentamicin concentrations in hospitalized horses receiving intravenously administered gentamicin. *J. Vet. Intern. Med.* 29, ss. 1660–1666.
- Beths et al. 2014. Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anaesthesia in cats undergoing neutering procedures. *J Feline Med Surg.* 2014 Aug;16(8):609-15.
- Clark et al. 2008. Bacterial isolates from equine infections in western Canada (1998–2003). *Can. Vet. J.* 49, ss. 153–160.
- CLSI document VET01-S2.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Crisman et al. 1996. Pharmacokinetics of flunixin meglumine in healthy foals less than twenty-four hours old. *Am. J. Vet. Res.* (57), ss. 1759-1761.
- Cuming et al. 2018. Review of glucocorticoid therapy in horses. Part 1: Pharmacology, *Equine vet. Educ.* 30(3), ss. 141-150.
- Day MJ, et. A. 2016. Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract.* Jan 57(1), ss. 4-8.
- Gildea et al. 2020. Annual booster vaccination and the risk of equine influenza to Thoroughbred racehorses, *Equine Vet. J.* 52, ss. 509-515.
- Gustafsson et al. 1999. Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse: pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 22, ss. 20–26.
- Hardefeldt 2020. Dosing equine antimicrobials: Ensuring clinical success and avoiding antimicrobial resistance. *Equine Vet. Educ.* 32(6), ss. 284-285.
- Hardefeldt et al. 2019. Antimicrobial dosing for common equine drugs: a content review and practical advice for veterinarians in Australia. *Australian Vet. J.* 97(4), ss. 103-107.
- Hillier A, et al. 2014. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol.* June 25(3) ss. 163-e43.
- Kasper et al. 1995. Effects of high dosages of oxytetracycline on metacarpophalangeal joint kinematics in neonatal foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2079, ss. 71–73.
- Keene BW, et al. 2019. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve

disease in dogs. *J Vet Intern Med.* May 33(3), ss. 1127-1140.

Magdesian 2017. Antimicrobial Pharmacology for the Neonatal Foal. *Vet. Clin. Equine* 33, ss. 47–65.

Mayoral Rojals et al 2022. New Insights Into the Pharmacological Management of Postoperative Pain: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Mar 10;14(3).

Morley, P.S. et al. 2005. Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, ss. 617-629.

Moser et al 1998. The Role of Combination Therapy in the Treatment of Hypertension, *American Journal of Hypertension*, Volume 11, Issue S5, June 1998, ss. 73S–78S.

Papich 1995. Pharmacokinetics of oxytetracycline administered intravenously to 4 to 5-day-old foals. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (18), ss. 375-378.

Plumbs:

https://books.google.dk/books?id=vshQDwAAQBAJ&pg=PA526&lpg=PA526&dq=furosemid+treatment+dogs+5+mg/kg+parenteral&source=bl&ots=0fU4euV2D5&sig=ACfU3U3GrWbUI-HrHz9Ug8ESGe8kELIBOA&hl=da&sa=X&ved=2ahUKEwiPt8iLn7X3AhVqwIsKHZ_IAsAQ6AF6BAgTEAM#v=onepage&q=furose

Raidal et al. 2013. Pharmacokinetics and Safety of Oral Administration of Meloxicam to Foals, *J. Vet. Intern.Med.* (27), ss. 300–307.

St. Blanc et al. 2021. Clinical efficacy of omeprazole treatment (4mg/kg PO Q24h) for equine gastric ulcersyndrome: a controlled retrospective study. *Equine Vet. Educ.* 33, ss. 37.

Sullins, Messer & Nelson. 1984. Serum concentration of penicillin in the horse after repeated intramuscular injections of procaine penicillin G alone or in combination with benzathine penicillin and/or phenylbutazone. *Am J Vet Res.* 45, ss 1003–1007.

Sykes 2019. Hypothesis Article Courses for horses: Rethinking the use of proton pump inhibitors in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Vet. Educ.* 31 (8), ss. 441-446.

Sykes et al. 2014. A comparison of two doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer. *Equine vet educ.* 46, ss. 416-421.

Uboh et al. 2000. Pharmacokinetics of penicillin G procaine versus penicillin G potassium and procainehydrochloride in horses. *Am. J. Vet. Res.* 61, ss. 811–815.

Wayne, PA 2013. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Diskand Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Second Informational Supplement.

Weese et al. 2015. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *J. Vet. Intern. Med.* (29), ss. 487–498.

Weese S., et al. 2019. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats, *The Veterinary Journal*, Volume 247, ss. 8-25.

Weese, J., et al. 2015. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *J Vet Intern Med*, 29,ss. 487-498.

Wilson and Magdesian 2021. Antimicrobial Selection for the Equine Practitioner. *Vet. Clin. Equine*. 37, ss.461-494.

BILAG 1. *The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* lavet en liste over hestespecifikke antibiotikafølsomheds breakpoints og deraf anbefalede doseringer for antimikrobielle lægemidler, baseret på forskning og farmakokinetik/dynamikstudier. Uddrag heraf er vist herunder.

Table 2
Recommended doses, equine-specific breakpoints, WHO classification, and extralabel status of antimicrobials administered parenterally to horses

Antimicrobial	Recommended Dose	Route	Extralabel Use?	Breakpoint (µg/mL)			WHO Class
				S	I	R	
Penicillin G, procaine	22,000 IU/kg q 12–24 h	IM	Yes	<0.5	1.0	>2	HIA
Penicillin G, Na or K	22,000–44,000 IU/kg q 6 h	IV	Yes	<0.5	1.0	>2	HIA
Ampicillin, Na	25–40 mg/kg q 6 h	IV, IM	Yes	<0.25		>0.5	CIA-HP2
Amoxicillin, Na	20–40 mg/kg q 6–12 h	IV, IM	Yes	<0.25		>0.5	CIA-HP2
Amikacin ^a (adult)	10–20 mg/kg q 24 h	IV, IM	Yes	<4.0 ^a	8.0	>16.0	CIA-HP2
Amikacin ^a (foal)	20–25 mg/kg q 24 h	IV, IM	Yes	<2.0 ^a	4.0	>8.0	CIA-HP2
Gentamicin ^a (adult)	6.6 mg/kg q 24 h	IV, IM	Yes	<2.0 ^a	4.0	>8.0	CIA-HP2
Gentamicin ^a (foal)	8.8 mg/kg q 24 h	IV, IM	Yes	<2.0 ^a	4.0	>8.0	CIA-HP2
Cefazolin ^a (1st-generation)	20–25 mg/kg q 6–8 h	IV	Yes	<2.0 ^a	4.0	>8.0	HIA
Ceftiofur ^{a,b} , Na (3rd-generation)	2.2–5.0 mg/kg q 12–24 h	IV, IM, SQ	Yes/no ^c	<2.0 ^{a,b}	4.0	>8.0	CIA-HP1
Ceftiofur ^{a,b} , crystalline free acid (3rd-generation)	6.6 mg/kg q 72 h	SQ	Yes	<2.0 ^{a,b}	4.0	>8.0	CIA-HP1
Cefotaxime ^a (3rd-generation)	25–40 mg/kg q 6 h	IV	Yes	<1.0 ^a	2.0	>4.0	CIA-HP1
Ceftazidime ^a (3rd-generation)	40 mg/kg q 6–8 h	IV	Yes	<4.0 ^a	8.0	>16.0	CIA-HP1
Ceftizoxime ^a (3rd-generation)	10–40 mg/kg q 8–12 h	IV, IM	Yes	<8.0 ^a		>16.0	CIA-HP1
Ceftriaxone ^a (3rd-generation)	25–50 mg/kg q 12 h	IV, IM	Yes	<1.0 ^a	2.0	>4.0	CIA-HP1
Cefepime ^a (4th-generation)	11 mg/kg q 8 h	IV	Yes	<2.0 ^a		>4.0	CIA-HP1
Cefquinome ^a (4th-generation)	1–4.5 mg/kg q 6–12 h	IV, IM	Yes	<2.0 ^a		>4.0	CIA-HP1
Oxacillin	20–40 mg/kg q 6–8 h	IV, IM	Yes	<4.0		>8.0	HIA
Oxytetracycline	5–10 mg/kg q 12–24 h	IV	Yes	<2.0	4.0	>8.0	HIA
Enrofloxacin ^a	5 mg/kg q 24 h	IV	Yes	<0.12 ^a	0.25	>0.5	CIA-HP1
Chloramphenicol	25–50 mg/kg q 6–8 h	IV	Yes	<8.0	16	>32	HIA
Gamithromycin (foals-only)	6 mg/kg q 7 d	IM	Yes	<4.0	8.0	>16.0	CIA-HP1
Ticarcillin-clavulanate	50 mg/kg q 6 h	IV	Yes	<16.0		>32.0	CIA-HP2

(continued on next page)

BILAG 1 (fortsat). *The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* lavet en liste over hestespecifikke antibiotikafølsomheds breakpoints og deraf anbefalede doseringer for antimikrobielle lægemidler, baseret på forskning og farmakokinetik/dynamikstudier. Uddrag heraf er vist herunder.

Table 3
Recommended doses, equine-specific breakpoints, WHO classification, and extralabel status of antimicrobials administered orally to horses

Antimicrobial	Recommended Oral Dose	Extralabel Use?	Breakpoint ($\mu\text{g/mL}$)			WHO Classification
			S	I	R	
TMP-SDZ	24–30 mg/kg q 12–24 h	Y/N ^a	<0.5/9.5 ^b	1/18 ^b	>2/38 ^b	HIA
TMP-SMZ	24–30 mg/kg q 12 h	Y	<0.5/9.5	1/18	>2/38	HIA
PYR-SDZ	21 mg/kg q 24 h	N	NA	NA	NA	HIA
Doxycycline	10–20 mg/kg q 12 h	Y	≤0.12	0.25	≥0.5	HIA
Minocycline	4 mg/kg q 12 h	Y	≤0.12	0.25	≥0.5	HIA
Enrofloxacin	7.5 mg/kg q 12 h	Y	≤0.12	0.25	≥0.5	CIA-HP1
Rifampin	5 mg/kg q 12 h	Y	≤1.0	2.00	≥4.0	CIA-HP1
Erythromycin ^c	20–25 mg/kg q 6–8 h	Y	≤0.5	1–4	≥8.0	CIA-HP1
Azithromycin ^c	10 mg/kg q 24 h, then q 48 h	Y	≤2.0	4	≥8.0	CIA-HP1
Clarithromycin ^c	7.5 mg/kg q 12 h	Y	<2.0	4	>8.0	CIA-HP1
Chloramphenicol	50 mg/kg q 6–8 h	Y	<1.0		>2.0	HIA
Cefpodoxime ^c	10 q 6–12 h	Y	<2.0	4	>8.0	CIA-HP1
Metronidazole	15 mg/kg q 8 h oral or 20 mg/kg q 8 h per rectum	Y	≤8.0	16	≥32	IA

Abbreviations: PYR, pyrimethamine; SDZ, sulfadiazine; SMZ, sulfamethoxazole; TMP, trimethoprim.

^a Optimal dosing interval is every 12 hours.

^b MIC results for the trimethoprim and sulfonamide components of the combination are reported. Comments in footnote to [Table 2](#) regarding interpretation of *Enterococcus* spp susceptibility test also apply to [Table 3](#).

^c For use only in foals age 4 months or younger; unsafe for adult horses.

BILAG 2. Anbefalinger omkring valg af antibiotika til heste med forskellige bakterielle infektioner, baseret på CLSI fund i bilag 1, samt under hensyntagen til forskellige lægemidlers klassificering hos WHO (critically important to human health (CIA), highly important to human health (HIA) og important to human health (IA)etc.).

Table 4
Initial choice of antimicrobials for use in horses based on likely susceptibility of bacterial isolates, consideration of WHO classification of antimicrobials, prioritization of "on-label" use, and other factors

Bacterial Species	First Choices Antimicrobials	Alternate Parenterally Administered Options	Other Orally Administered Options
β -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp	Penicillin G	Ampicillin; ceftiofur; cefazolin	TMS; doxycycline; minocycline; chloramphenicol; azithromycin (foals only); rifampin
Coagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp	Amikacin; cefazolin; rifampin (oral); enrofloxacin (IV or oral)	Oxacillin; ceftiofur	Chloramphenicol; azithromycin (foals only)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp	Amikacin; cefazolin; rifampin (oral)	Enrofloxacin (IV); ceftiofur; gentamicin; oxytetracycline; oxacillin	Enrofloxacin; chloramphenicol; doxycycline; minocycline
<i>Enterococcus</i> spp	Ampicillin	Oxytetracycline	Chloramphenicol; doxycycline; minocycline
<i>Rhodococcus equi</i> (foals)	Clarithromycin + rifampin (both oral); azithromycin + rifampin (both oral)	Gentamicin (IV) + rifampin (oral)	Doxycycline; minocycline
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	TMS (oral); TMS + rifampin (both oral); doxycycline (oral); minocycline (oral); penicillin G (IV or IM)	Enrofloxacin (IV)	Enrofloxacin
<i>Actinobacillus</i> spp <i>Pasteurella</i> spp	TMS (oral); gentamicin; ceftiofur; ampicillin	Penicillin G oxytetracycline	Doxycycline; minocycline; chloramphenicol
<i>Escherichia coli</i>	Amikacin	Gentamicin; ceftiofur; enrofloxacin; ticarcillin/ clavulanate	TMS; chloramphenicol; enrofloxacin
<i>Salmonella</i> spp	Amikacin; ceftiofur	Gentamicin; enrofloxacin; other 3rd-generation cephalosporin; oxytetracycline; ticarcillin/ clavulanate	Enrofloxacin; chloramphenicol; TMS; doxycycline; minocycline

(continued on next page)

Table 4
(continued)

Bacterial Species	First Choices Antimicrobials	Alternate Parenterally Administered Options	Other Orally Administered Options
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	TMS (oral)	Gentamicin; oxytetracycline	Doxycycline; minocycline
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amikacin	Ceftiofur; enrofloxacin; gentamicin; ticarcillin/ clavulanate	Enrofloxacin; chloramphenicol; TMS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin	Ticarcillin/clavulanate; gentamicin; ceftazidime; imipenem	
<i>Bacteroides</i> spp (except <i>Bacteroides fragilis</i>)	Metronidazole (oral or intrarectal)	Penicillin G; oxytetracycline	Chloramphenicol; doxycycline; minocycline
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazole (oral or intrarectal)	Oxytetracycline	Chloramphenicol; doxycycline; minocycline
Gram-positive (<i>Clostridium</i> spp, <i>Peptostreptococcus</i> spp) and gram-negative (<i>Fusobacterium</i> spp) anaerobic bacteria	Penicillin G; metronidazole (oral or intrarectal)	Oxytetracycline; ceftiofur	Chloramphenicol; doxycycline; minocycline