

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide

Mikkel Bring Christensen^{1,2}, Katrine Bagge Hansen³, Jette Kolding Kristensen⁴, Simon Tarp⁵ og Siri Vinther^{1,5}

Denne artikel angiver viden om og forslag til skift mellem basalinsuliner, som kan være relevant af kliniske eller økonomiske årsager hos patienter med type 2-diabetes. Der er aktuelt otte langtidsvirkende insulinpræparater, også kaldet basalinsuliner, på markedet i Danmark (se Tabel 1).

Ud over de langtidsvirkende insulinpræparater anført i Tabel 1 findes en række

blandingsinsulinpræparater, som indeholder korttidsvirkende insulin samt en basalinsulin i forskellig ratio: Mixtard® 30 (humant insulin og isophaninsulin i forholdet 30:70), Humalog® (insulin lispro og protamin (25:75)), Ryzodeg® (insulin degludec og aspart (70:30)) og NovoMix® (insulin aspart og aspart lispro i forholdene 30:70, 50:50 eller 70:30).

Skift mellem basalinsuliner

Evidensen for skift mellem basalinsuliner er sparsom, og de nuværende nationale og internationale retningslinjer for behandling af diabetes angiver ikke specifikke forslag til, hvordan man gør i praksis [1-4]. For enkelte præparater er der i produktinformationen anført

nogle kortfattede, generelle anvisninger vedrørende behandlingsskift, men dette vil oftest være utilstrækkeligt. Det er derfor nødvendigt at kende til de enkelte basalinsulineres farmakokinetik og -dynamik. Derudover skal den kliniske kontekst selvfølgelig tages i betragtning.

Der er betydelige forskelle mellem basalinsulinerne, hvad angår såvel farmakokinetik som pris, mens der er relativt beskedne forskelle i insulinernes farmakodynamik (se Faktaboks). Et succesfuldt skift mellem basalinsulinerne kræver derfor en forståelse for nogle praktiske forhold samt de farmakokinetiske forskelle, der er mellem præparaterne eksemplificeret ved de angivne tilnærmede »halveringstider«,

- 1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- 2) Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Medicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 3) Steno Diabetes Center Copenhagen
- 4) Center for Almen Medicin, Aalborg Universitet
- 5) IRF, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

Tabel 1. Oversigt over basalinsulinpenne.

Lægemiddel	Præparat(er)	Styrke (IE/ml)	Tmax (timer)	T _{1/2} (timer)	Relativ bioækvivalens	Forbrug i 2018 (1.000 DDD*)	Pris pr. DDD* (DKK)
Isophaninsulin (NPH-insulin)	Insulatard®	100	4-12	6-7	100	3.209	10,7
	Humulin® NPH	100	4-8	5	100	23	10,6
Glargin	Semglee®	100	8-12	13,5	100	-	8,5
	Abasaglar®	100	8-12	13,5	100	635	12,1
	Lantus®	100	8-12	13,5	100	5.484	12,8
	Toujeo®	300	12-16	19	80	3.777	11,8 (14,2§)
Detemir	Levemir®	100	3-4	6	80	2.122	14,2 (17,0§)
Degludec	Tresiba®	100	9	25	100	3.010	17,3
	Tresiba®	200	9	25	100	4.125	12,4

IE = internationale enheder; DDD = defineret døgndosis (40 IE). Tmax = tid til maksimal plasmakoncentration, T_{1/2} = observeret halveringstid efter subkutan administration. *) medicinpriser.dk 30. januar 2020. *) medstat.dk 30. januar 2020, alt salg i primærsektor. §) Pris korrigeret for bioækvivalens i forhold til glargin 100 IE/ml [6, 7].

Tabel 2. Forslag til dosisjustering ved skift af basalinsuliner baseret på farmakokinetik og -dynamik af basalinsuliner. Kliniske parametre som fx dysregulering og hypoglykæmi skal indgå i overvejelserne om yderligere dosisjustering, før skift mellem basalinsuliner finder sted.

SKIFT TIL INSULIN MED LÆNGERE HALVERINGSTID

Nuværende behandling	Ønsket behandling	Praktisk fremgangsmåde
Blandingsinsulin	Glargin 100 IE/ml	Ved blandingsinsulin × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE af basalinsulindelen med 20% Fx for Mixtard® 30 med døgndosis 40 IE: Der skiftes til $0,7 \times 40$ IE (sv.t. basalinsulindosis) × 0,8 (sv.t. 20% reduktion) = 22 IE af glargin 100 IE/ml [8]
Isophaninsulin 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Ved NPH-insulin × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE 20-30% [8-10] Ved NPH-insulin × 1 dgl.: Fortsæt samme døgndosis insulin IE
Detemir 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Ved Detemir × 1 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE med 20% [8-10] Ved Detemir × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE med 30% I studier af skift fra glargin 100 IE til detemir ender dosis af detemir mindst 10-30% højere end glargin 100 IE (mest udtalt hvis detemir doseres × 2 dgl.) [7]
Glargin 100 IE/ml	Glargin 300 IE/ml	Fortsæt samme døgndosis insulin IE. Forvent 10-20% dosisøgning ved titrering I studier af skift fra glargin 100 IE til glargin 300 IE ender dosis af glargin 300 IE 10-20% højere end glargin 100 IE [6]. Bemærk: Producenten anbefaler uændret dosis ved skift fra glargin 100 IE til glargin 300 IE [6]
Glargin 100 IE/ml	Degludec 100 & 200 IE/ml	Fortsæt med samme døgndosis insulin IE [11] eller reducér med 10% [12] I et 32-ugers studie, hvor patienterne blev skiftet frem og tilbage fra glargin 100 IE til degludec endte insulindosis 4% (2-6%) lavere for degludec [12]. Bemærk: Producenten af degludec anbefaler uændret dosis ved skift fra glargin 100 IE til degludec [11]

SKIFT TIL INSULIN MED KORTERE ELLER TILSVARENDE HALVERINGSTID

Nuværende behandling	Ønsket behandling	Praktisk fremgangsmåde
Glargin 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml (biosimilært)	Fortsæt samme døgndosis insulin IE [8-10] Præparaterne er biosimilære, og der er ikke klinisk betydende forskelle på insulinpennene [5]
Glargin 300 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Reducér døgndosis insulin IE med 50% første dag og med 20% anden dag, som der fortsættes med Fx for Toujeo® (glargin 300 IE/ml) med døgndosis 40 IE: Der skiftes til 20 IE første døgn og derefter 32 IE pr. døgn af glargin 100 IE/ml Bemærk: Producenten anbefaler at nedsætte dosis med 20% [6]
Degludec 100 & 200 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Reducér døgndosis insulin IE med 50% første dag og med 25% anden dag. Herefter fortsættes der med udgangspunktets døgndosis insulin Fx for Tresiba® (degludec 100 IE) med døgndosis 40 IE: Der skiftes til 20 IE første døgn, 30 IE andet døgn, og derefter 40 IE pr. døgn af glargin 100 IE/ml Der findes ingen anbefalinger for skift fra degludec til glargin. Dosis glargin i transitionsfasen bør eventuelt reduceres af hensyn til degludecs længere halveringstid [13]

tid til maksimal effekt og bioækvivalens (se Tabel 1).

Generelt gælder den tommelfingerregel, at der vil være ca. 50% af basalinsulinet tilbage i kroppen efter én halveringstid og 25% tilbage efter to halveringstider. Det er særligt relevant at huske på, når der skiftes fra et præparat, hvor halveringstiden er så lang, at der er betydelige mængder insulin tilbage i kroppen dagen efter (se Tabel 2).

Når der skiftes fra et præparat, som har kort halveringstid, gælder det andet

opmærksomhedspunkt. De korterevirkende insuliner NPH-insulin og detemir vil typisk blive administreret mere end en gang dagligt. Dette medfører som regel, at dosis skal nedsættes for det basalinsulin, der skiftes til, jf. Tabel 2. Man bør også være opmærksom på, at man ved skift til glargin 100 IE/ml, hvor der er behov for mere end 80 IE, bør fordele disse på flere injektionssteder. Alternativt kan der anvendes et mere koncentreret insulinpræparat (glargin 300 IE/ml eller degludec 200 IE/ml).

Praktisk håndtering af skift mellem basalinsuliner

Forslag til dosisjustering ved skift mellem de enkelte basalinsuliner er angivet i Tabel 2. Det er yderst vigtigt at tage højde for den kliniske situation, som før et skift skal inkludere en vurdering af:

- Behov for justering i den aktuelle insulindosis baseret på den glykæmiske kontrol (HbA_{1c} samt faste- og døgnprofiler af blodsukker) i relation til det glykæmiske mål [2, 4]

- Patientens tendens til hypoglykæmi, som kan medføre, at dosis skal nedsættes en smule og eventuelt tiltreres op derfra
- Behov for samtidig dosisjustering af ledsagende behandling med måltidsinsulin og oral antihyperglykæmisk behandling
- Behov for yderligere instruktion i forhold til at måle blodsukkerprofiler
- Behov for oplæring i nyt device. Bemærk, at der ved skift mellem biosimilære præparater (glargin 100 IE/ml) ikke er betydelige forskelle mellem pennene [5]

Efter skiftet er det vigtigt med tæt opfølgning og blodsukkermonitorering i overgangsperioden og de første behandlingsuger derefter. Der anbefales kontakt med patienten (enten telefonisk eller ved konsultation) dagen efter første injektion med det nye insulin og derefter hver 3.-7. dag (størst interval ved længst halveringstid), indtil målet for hjemmeblodsukkermålinger er nået.

Korrespondance:

Mikkel Bring Christensen
mikkel.bring.christensen@regionh.dk

Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på www.irf.dk

Fakta:

Basalinsulinernes farmakologi

Farmakokinetik beskriver et lægemiddels absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse fra organismen. Alle basalinsulinerne er udviklet til at have en jævn plasmaprofil over døgnnet. Den jævne profil opstår ved, at insulinerne enten frigives langsomt fra det subkutane væv (fx isophaninsulin m.fl.), selvaggregerer i plasma (fx glargin) og/eller bindes til albumin (fx detemir og degludec) i plasma, hvorved nedbrydning og elimination forsinkes. Denne depoteffekt fremgår af Tabel 1, hvor nyere analoginsulin har længere tid til maksimal plasmakonzentration og halveringstid, hvilket resulterer i en længere virkningsvarighed.

Farmakodynamik beskriver primært insulinets påvirkning af kroppen. Her er den vigtigste farmakodynamiske effekt glukoseoptaget fra blodbanen til muskler og lever. Som hovedregel afspejler glukoseoptaget koncentrationen af aktivt insulin i blodbanen. Det vil sige, at farmakodynamikken følger farmakokinetikken.

Ingen øget risiko for svigt af p-piller under samtidig behandling med tetracyclin eller erythromycin for akne

Casper Kierulf Lassen¹ og Signe Livbjerg¹

I 2019 besvarede Lægemiddelrådgivningen i Aarhus et spørgsmål fra en praktiserende læge om, hvorvidt supplerende prævention tilrådes, når p-piller anvendes samtidig med tetracyclin eller erythromycin til behandling af akne.

Konklusion: Den foreliggende evidens tyder ikke på, at tetracyclin eller erythromycin øger risikoen for p-pille-svigt ud over den generelle risiko på 0,5-3 % pr. år.

Baggrund

Ifølge produktresuméer for »Tetracyclin DAK« og »Abbotcin« (erythromycin) kan disse antibiotika i sjældne tilfælde reducere effekten af orale kontrazeptiva og føre til uønskede graviditeter [1, 2], hvorfor brug af anden prævention anbefales. I tråd med dette anbefaler en dansk patientvejledning, at man supplerer p-piller med anden prævention i den første måned af en behandling med tetracyclin [3].

Svigt af p-piller er historisk set beskrevet under behandling med flere forskellige typer af antibiotika. Rapporterne omfatter generelt kasuistiske beretninger [4] samt ikke-kontrollerede observationelle studier [5]. I en offentliggørelse af bivirkningsindberetninger fra England fra perioden 1968 til 1984 optrådte 63 tilfælde af p-pille-svigt under samtidig behandling med forskellige typer af antibiotika (penicilliner, tetracykliner, trimethoprim+sulfamethoxol m.fl.) [6]. Disse fund var medvirkende til, at mistanken om en interaktion blev vakt.

En ændring i tarmflora forårsaget af antibiotika menes at kunne nedsætte den enterohepatiske recirkulation af østrogen og dermed øge eliminationen, hvilket skulle kunne reducere effekten af p-piller [1, 2]. Der er dog ingen holdepunkter i litteraturen for, at

tetracykliner ændrer farmakokinetikken af syntetisk estradiol eller gestagen [7-9]. Derimod er der set stigning i AUC (arealet under plasmakonzentrationskurven) for estradiol og dienogest på hhv. 33% og 62% efter en syv-dageskur med erythromycin [10]. Dette stemmer overens med, at både estradiol og dienogest er substrater for CYP3A4, mens erythromycin er en moderat hæmmer af enzymet.

Derudover taler flere andre forhold imod, at den enterohepatiske recirkulation af østrogen har betydning for effekten af p-piller: 1) Fluorquinoloner, der er meget aktive mod tarmfloraen, har ikke været associeret med svigt af p-piller, og ciprofloxacin ændrer ikke på farmakokinetikken af lavdosis-p-piller [11]. 2) Den mængde ethinylestradiol, der reabsorberes fra tarmen, udgør kun en mindre del af den totale mængde ethinylestradiol i systemisk cirkulation [12]. 3) De historisk beskrevne tilfælde af p-pille-svigt under antibiotisk behandling stammer fra en periode, hvor indholdet af ethinylestradiol var højere end i de tilsvarende effektive præparater, der anvendes i dag. Derfor virker det usandsynligt, at en beskedent reduktion i plasmakonzentrationen, under anvendelse af de ældre præparater, skulle have en klinisk betydning for effekten [13].

Fleere studier har siden afkræftet en sammenhæng mellem p-pille-svigt og brug af antibiotika (fraset rifampicin og rifabutin) [14-16]. I et nyere case-crossover-studie af 1.330 tilfælde af p-pille-svigt var brugen af antibiotika (overvejende ampicillin/amoxicillin, makrolider og sulfonamider) ikke signifikant associeret til p-pille-svigt (oddsratio: 1,08; 95% konfidensinterval: 0,63-1,84) [15]. I et kombineret case-crossover- og case-kontrol-studie omhandlende 397 cases med p-pille-svigt og en kontrolgruppe på 29.022 intenderede gravide blev der dog rapporteret en svag association mellem brugen af

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus

antibiotika og p-pille-svigt. Fundet er imidlertid usikkert pga. tvivlsomme antagelser, herunder oplysninger om konceptionstidspunkt og kompliance (receptdata), og var hverken statistisk signifikant for bredspektret antibiotika eller efter sensitivitetsanalyse [17]. Hypigheden af p-pille-svigt var 1,3% (angivet ved Pearl Indeks), hvilket ligger inden for den forventede generelle risiko for graviditet ved brug af p-piller [17]. Pearl Indekset, som angiver antal uønskede graviditeter pr. 100 p-pille-brugere pr. år, varierer i forskellige

opgørelser mellem 0,5 og 3 ved brug af kombinerede orale kontræceptiva, stærkt afhængigt af studieforhold [18].

I to systematiske reviews, senest fra 2018, blev det konkluderet, at der ikke er evidens for en farmakokinetisk eller -dynamisk interaktion mellem antibiotika (fraset rifampicin og rifabutin) og hormonale kontræceptiva [16, 19]. Denne konklusion deles af det amerikanske College of Obstetricians and Gynecologists [20] og det engelske Faculty of Sexual and Reproductive Health Care [21]. Dansk Selskab for Ob-

stetrik og Gynækologi omtaler ikke problematikken i deres p-pille-vejledning [22]. Det bemærkes desuden, at interaktionen ikke er nævnt i produktresuméerne for de tre andre markedsførte tetracyclinpræparater [23-25].

Korrespondance:
Casper Kierulf Lassen
ckl@biomed.au.dk

Habilitetserklæringer og referencer
kan ses på www.irf.dk

Nitrosaminurenheder i lægemidler

Louise F.S. Bang-Lauritsen¹ og Hanne Lomholt Larsen²

I 2018 og 2019 er der fundet flere lægemidler, der indeholder nitrosaminer. Nitrosamin dannes, når nitrat (fra fx salpetersyre) reagerer med en amin. Denne reaktion kan ske i forskellige processer. Nitrosaminer findes allerede i visse fødevarer, fx saltet og røget kød (hvor man bruger nitrat og nitrit på grund af deres konserverende effekt), i drikkevand og i tobaksrøg. Disse urenheder kan forårsage skader på cellers genetiske materiale (de kan forårsage mutationer, hvilket vil sige, at de er mutagene), og dermed kan de være kræftfremkaldende. Ikke alle nitrosaminer er dog kræftfremkaldende.

I lægemidler og i fx drikkevand kan der være nitrosaminurenheder, men disse skal kontrolleres og holde sig inden for nogle definerede grænser, hvor de ikke menes at have helbredsmæssige konsekvenser. Indtil videre er der i tre forskellige lægemiddelgrupper fundet for høje nitrosaminniveauer: i blodtryks-sænkende lægemidler af typen angiotensin-II-receptor-antagonister (sartan-typen), i ranitidin og i metformin (for sidstnævntes vedkommende dog ikke i batches på EU-markedet). Der er ikke nogen akut helbredsmæssig risiko ved at have indtaget disse lægemidler.

På baggrund af disse fund har lægemiddelfirmaerne i EU trukket en lang række sartaner og ranitidin tilbage fra markedet. For metformin blev der i slutningen af 2019 fundet nitrosaminer i

et lille antal lægemidler udenfor EU. Det foranledigede yderligere undersøgelser af metforminlægemidler på det europæiske marked. Disse undersøgelser er ikke afsluttet endnu, men det er vigtigt at understrege, at metformin er et lægemiddel med stor klinisk værdi for patienterne. Det er vigtigt, at patienterne fortsætter deres behandling med metformin, da ubehandlet eller dårligt reguleret diabetes udgør en meget større risiko for patienterne end de lave mængder nitrosaminer, der er fundet i nogle få metforminbatches udenfor EU.

Der er internationale guidelines for, hvordan man håndterer urenheder og i særdeleshed mutagene urenheder i lægemidler. På baggrund af data fra dyrestudier samt cellemutationsstudier (AMES-test) kan man fastsætte en grænse for, under hvilket niveau man anser risikoen for patienterne for acceptabel (International Committee of Harmonisation M7 R1). Det Europæiske Lægemiddelfirma (EMA) har publiceret grænseværdier for de to nitrosaminurenheder, man først identificerede i sartanerne. For disse har man beregnet et acceptabelt maksimum dagligt indtag på 96 nanogram for N-nitrosodimethylamin (NDMA) og 26,5 nanogram for N-nitrosodiethylamin (NDEA). Disse værdier er baseret på længerevarende dyrestudier, hvor man ved brug af flere sikkerhedsfaktorer regner sig frem til et dagligt acceptabelt indtag, der medfører en teoretisk risiko for et enkelt tilfælde af kræft pr. 100.000 behandlede, hvis man indtager den pågældende urenhed dagligt i den specificerede mængde i 70 år. Det er vigtigt at understrege, at

denne risiko er en teoretisk risiko, som ikke direkte kan omsættes til, at der vil komme to ekstra kræfttilfælde, hvis 200.000 mennesker får lægemidlet i de pågældende doser dagligt i 70 år.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne, dvs. lægemiddelfirmaerne, har pligt til at sørge for, at lægemidlerne lever op til gældende krav. I takt med at analysemetoderne er blevet bedre, har nogle markedsføringstilladelsesindehavere identificeret en nitrosaminforurening i deres lægemidler. De europæiske lægemiddelfirmaer, herunder EMA og Lægemiddelfirmaerne, har ud fra et forsigtighedshensyn bedt samtlige indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler, som er kemisk fremstillet, om at foretage en risikovurdering af deres lægemidler inden udgangen af marts 2020 og afhængigt af denne foretage analyser af, om de indeholder nitrosaminer.

Korrespondance:
Louise F.S. Bang-Lauritsen
lsfl@dkma.dk

Habilitetserklæringer og referencer
kan ses på www.irf.dk

Hvor kan man læse mere?

Man kan finde yderligere information om nitrosaminurenheder i lægemidler på EMAs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

1) Lægemiddelfirmaerne, Enhed for Lægemiddelfirmaer og Lægemiddelfirmaer, Centrale Procedurer – Projektlejelse
2) Lægemiddelfirmaerne, Enhed for Lægemiddelfirmaer og Lægemiddelfirmaer, Regulatorisk Projektlejelse

Referencer

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(suppl 1):S98-110.
- Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes [Internet]. Tilgængelig hos: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>
- Dansk Selskab for Almen Medicin. Insulinbehandling. <https://vejledninger.dsam.dk/insulin/>
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(suppl 1):S66-76.
- Sundhedsstyrelsen. Udgifterne til insulin er høje, men der er penge at spare. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2019/irf-udgifterne-til-insulin-er-hoeje-mender-er-enge-at-spare> (henvist 29. jan 2020).
- toujeo-epar-product-information_da.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_da.pdf (henvist 15. jan 2020).
- Anderson SL, Trujillo JM, Anderson JE et al. Switching basal insulins in type 2 diabetes: practical recommendations for health care providers. *Postgrad Med* 2018;130:229-38.
- LANTUS® DOSAGE AND ADMINISTRATION. <https://www.lantus.com/hcp/dosing-injection/insulin-dose-and-dosing-calculator>
- semglee-epar-product-information_da.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information_da.pdf (henvist 29. jan 2020).
- abasaglar-previously-abasria-epar-product-information_da.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abasaglar-previously-abasria-epar-product-information_da.pdf (henvist 29. jan 2020).
- tresiba-epar-product-information_da.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_da.pdf (henvist 29. jan 2020).
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
- Hirsch IB, Draznin B. Transition of patients to and from Insulin Degludec: a clinical challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 16. dec 2019.

REFERENCER TIL INGEN ØGET RISIKO FOR SVIGT AF P-PILLER UNDER SAMTIDIG BEHANDLING MED TETRACYCLIN ELLER ERYTHROMYCIN FOR AKNE

Referencer

- Tetracyklin DAK. Produktresumé. Opdateret 2.11.18. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.produktresume.dk/>
- Abbotcin. Produktresumé. Opdateret 12.1.18. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.produktresume.dk/>
- Tetracyklin. Patientvejledning. Dansk Dermatologisk Selskab. <https://dds.nu/patientvejledninger/>
- Lequeux A. [Pregnancy under oral contraceptives after treatment with tetracycline]. *Louv Med* 1980;99:413-4.
- Hughes BR, Cunliffe WJ. Interactions between the oral contraceptive pill and antibiotics. *Br J Dermatol* 1990;122:717-8.
- Back DJ, Grimmer SF, Orme ML et al. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:527-32.
- Dogterom P, van den Heuvel MW, Thomsen T. Absence of pharmacokinetic interactions of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing with oral amoxicillin or doxycycline in two randomised trials. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:429-38.
- Neely JL, Abate M, Swinker M et al. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol* 1991;77:416-20.
- Murphy AA, Zacur HA, Charache P et al. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:28-33.
- Blode H, Zeun S, Parke S et al. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception* 2012;86:337-44.
- Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MG et al. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3266-8.
- Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013;87:706-27.
- Baxter K, red. Stockley's Drug Interactions. 10th ed. London: The Pharmaceutical Press, 2013.
- Helms SE, Bredle DL, Zajic J et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:4705-10.
- Toh S, Mitchell AA, Anderka M et al. Antibiotics and oral contraceptive failure – a case-crossover study. *Contraception* 2011;83:418-25.
- Simmons KB, Haddad LB, Nanda K et al. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:88-97. e14.
- Koopmans PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:865-71.
- Trussell J, Portman D. The creeping pearl: why has the rate of contraceptive failure increased in clinical trials of combined hormonal contraceptive pills? *Contraception* 2013;88:604-10.
- Archer JS, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:917-23.
- ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. www.acog.org.
- FSRH CEU Guidance: Drug interactions with hormonal contraception (January 2017, last reviewed 2019). <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>
- P-piller generelt. Guideline. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. <https://www.dsog.dk/s/p-piller-generelt1-Aug-16-2015-c3r1.pdf>
- Tetracyklin Nordic Prime. Opdateret 26.10.18. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.produktresume.dk/>
- Tetracyklin Actavis. Opdateret 10.09.18. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.produktresume.dk/>
- Tetracyklin 2Care4. Opdateret 21.04.17. Produktresumé. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.produktresume.dk/>