

Interaktionsdatabasen: Beskrivelse til systemleverandører

April 2015

Indhold

1.0 Indledning	4
1.1 Om dette dokument	4
1.2 Mål.....	4
1.3 Målgruppe for interaktionsoplysningerne	4
1.4 Interaktionsdatabasens indhold	4
1.5 Data	4
2.0 Projekt Interaktionsdatabase	5
3.0 Interaktionsoplysninger	6
3.1 Dokumentationsgrundlaget	6
3.2 Den faglige vedligeholdelse	6
3.3 Videnskabelig artikel.....	6
3.4 Definition af interaktion	6
3.5 Eksempel på Interaktion.....	8
4.0 Data til systemer	9
4.1 Data til systemer	9
4.2 Frigivelse af data	9
4.3 XML-Dokument	9
4.4 Webservice.....	10
Bilag 1. Personliste	11
Bilag 2. Grundlæggende arbejdsmetode	12
Bilag 2.1. Opbygningsfasen	12
2.1.1 Udvælgelse.....	12
2.1.2 Prioritering	12
2.1.3 Søgning efter videnskabelige artikler	12
2.1.4 Review-artikler til udvælgelse.....	12
2.1.5 Primær litteratur til niveau 1.....	12
2.1.6 Bemanding.....	12
Bilag 2.2 Vedligehold og opdatering	13
2.2.2 Indhold og opdatering	13

2.2.3 Bemanding	13
Bilag 2.3. Beskrivelse af interaktionen på de enkelte niveauer	13
2.3.1 Niveau 1	13
2.3.2 Niveau 2	13
2.3.3 Niveau 3	14
Bilag 3. Dokumentationsgrader	15
Bilag 4. Kliniske betydninger	16
Bilag 5. Rekommandationer med tilhørende tekst	17
Bilag 6. Eksempel på en interaktion	18
6.1 Niveau 2	18
6.2 Niveau 3	21
6.3 Referencer	23
6.4 Eksempel på Abstract/Summary	24
Bilag 7 XML-DOKUMENT	25
7.1 DTD	25
7.2 XSD	28
Bilag 7.3 Databasediagram	37

1.0 Indledning

Formålet med Interaktionsdatabasen er at gøre behandling med medicin mere effektiv og sikker. Den indeholder en komplet og ajourført viden om de enkelte lægemidlers eventuelle uønskede virkning, når de gives i kombination.

1.1 Om dette dokument

Dette dokumentet er tænkt som baggrundsmateriale for de systemleverandører, der skal implementere brugen af interaktionsoplysningerne i de eksisterende og kommende it-systemer hos læger, på apoteker, på sygehuse og andre steder i sundhedssektoren eller i it-systemer der retter sig mod borgerne. Det beskriver således de tekniske og faglige forhold, der skal tages i betragtning ved anvendelse af interaktionsoplysninger fra Interaktionsdatabasen.

1.2 Mål

Interaktionsdatabasen blev etableret igennem Projekt Interaktionsdatabase. Formålet var at samle eksisterende tilgængelig interaktionslitteratur og herved dokumentere lægemiddelinteraktioner ud fra princippet om evidensbaseret lægemiddelinformation. Sigtet er således at give en fælles referenceramme, der kan danne grundlag for den bredest mulige konsensus om håndtering af lægemiddelinteraktioner i det danske sundhedsvæsen.

1.3 Målgruppe for interaktionsoplysningerne

Interaktionsdatabasens oplysninger er formuleret til læger, farmaceuter og andet sundhedspersonale samt borgerne.

1.4 Interaktionsdatabasens indhold

Interaktionsdatabasen beskriver ca. 4.000 interaktioner mellem registrerede lægemiddelstoffer og udvalgte naturlægemidler, fødevarer, vitaminer og mineraler. Beskrivelsen består af en litteraturgennemgang, en af klasseeffekt samt beskrivelse af hver enkelt interaktion, dennes dokumentationsgrad og kliniske betydning samt en anbefaling vedrørende den praktiske håndtering af interaktionen. Fra juli 2011 har Interaktionsdatabasen også indeholdt naturlægemidler og lægemidler forbeholdt sygehusbrug (SAD-præparater).

1.5 Data

Interaktionsdatabasen er en fælles platform, hvorfra interessenter inden for sundhedsområdet kan hente data om lægemiddelinteraktioner. Disse data kan hentes ved brug af en webservice, som et XML-dokument, der indeholder alle tilgængelige interaktionsoplysninger.

Både XML-dokumentet (afsnit 4.4) og denne webservice (afsnit 4.5) bliver beskrevet senere i indeværende dokument.

Herudover er der mulighed for at anvende Interaktionsdatabasen via konkrete forespørgsler på eventuelle interaktioner mellem enkelt præparater eller lister af præparater.

For mere information herom kontakt venligst Sundhedsstyrelsen.

2.0 Projekt Interaktionsdatabase

Projekt Interaktionsdatabase har haft fire interessenter:

- Danmarks Apotekerforening (DA)
- Dansk Lægemiddel Information A/S (DLI)
- Den Almindelige Dansk Lægeforening (DADL)
- Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)

Vurderingen og beskrivelsen af den enkelte interaktion blev foretaget i samarbejde med et fagligt videnskabeligt udvalg.

Interaktionsdatabasen er af de fire interessenter overdraget til Sundhedsstyrelsen, der fremover varetager den faglige vedligeholdelse samt den tekniske drift og vedligeholdelse. Sundhedsstyrelsen har udliciteret den tekniske drift til KMD og den tekniske vedligeholdelse til Formpipe.

3.0 Interaktionsoplysninger

3.1 Dokumentationsgrundlaget

Der er gennemgået og vurderet mere end 12.000 videnskabelige artikler som grundlag for Interaktionsdatabasen.

Arbejdsmetoden for opbygningen og vedligeholdelsen af databasen er beskrevet i Bilag 2.

3.2 Den faglige vedligeholdelse

Den faglige vedligeholdelse varetages af Sundhedsstyrelsens Lægemiddelovervågning & Medicinsk Udstyr.

Henvendelser vedrørende faglige spørgsmål, jf. Bilag 1.

Sundhedsstyrelsen har inddraget et fagligt ekspertpanel i fastlæggelsen af principperne for den faglige vedligeholdelse, jf. Bilag 1.

3.3 Videnskabelig artikel

Beskrivelsen af den enkelte videnskabelige artikel indeholder følgende data:

- Forfatter(e)
- Tidsskriftets navn, publikations år, bind og sidenumre
- Titel
- Abstract/Summary

3.4 Definition af interaktion

En interaktion er alene beskrevet som en relation mellem lægemiddelstof og lægemiddelstof (altså kun mellem to lægemidler), idet viden om interaktioner mellem flere stoffer indgivet samtidigt er sparsom eller ikke-eksisterende. Desuden foreligger der beskrivelser mellem grupper af lægemiddelstoffer, kaldet klasseeffekt. Grupperingen er foretaget på baggrund af stoffernes ensartede virkemåde og/eller omsætningsforhold.

Hvis der forefindes 6 stoffer i én stofgruppe og 4 stoffer i en anden stofgruppe, så er der en teoretisk mulighed for at finde 24 forskellige kombinationer af to vilkårlige stoffer fra de to stofgrupper; i praksis er det dog kun muligt at finde et fåtal af disse kombinationer beskrevet i de videnskabelige artikler.

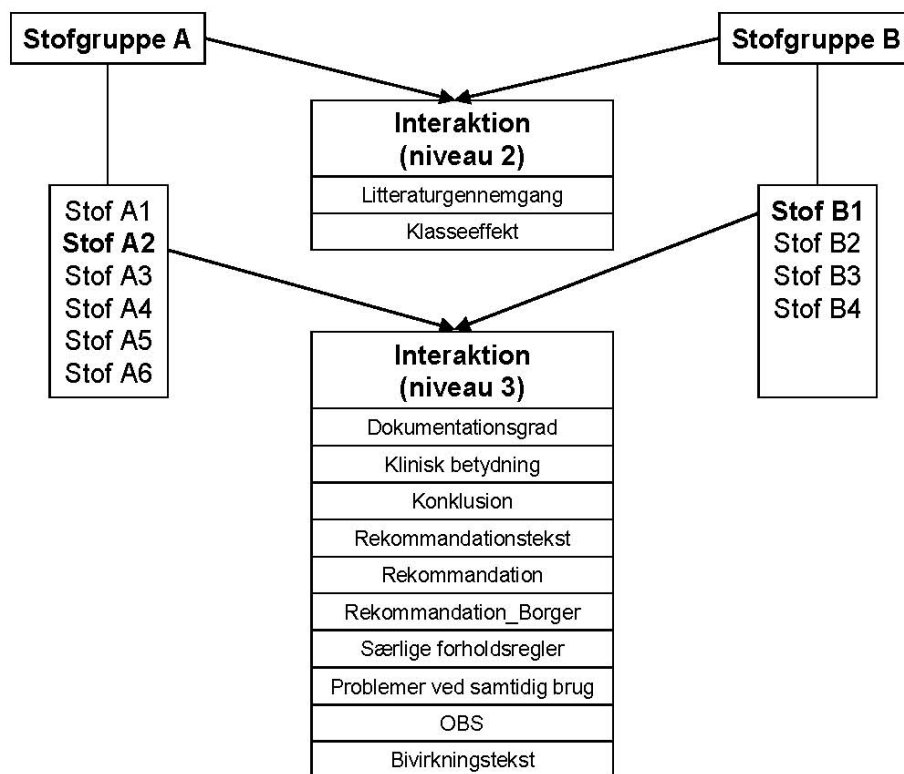
Lægemiddelstof-lægemiddelstof-kombinationerne er beskrevet på følgende måde, betegnet "niveau 3":

- Dokumentationsgrad – jf. Bilag 3
- Klinisk betydning – jf. Bilag 4
- Konklusion
- Rekommandationstekst
- Rekommandation – jf. Bilag 5
- Rekommandation Borger
- Særlige forholdsregler
- Problemer ved samtidig brug
- OBS
- Bivirkningstekst

Lægemedelstofgruppe-lægemedelstofgruppe-kombinationerne er beskrevet på følgende måde, betegnet ”niveau 2”:

- Litteraturgennemgang
- Klasseeffekt

Grafisk kan sammenhængen mellem de to niveauer beskrives således:



Figur 1: Sammenhængen mellem niveau 2 og niveau 3 for en interaktion.

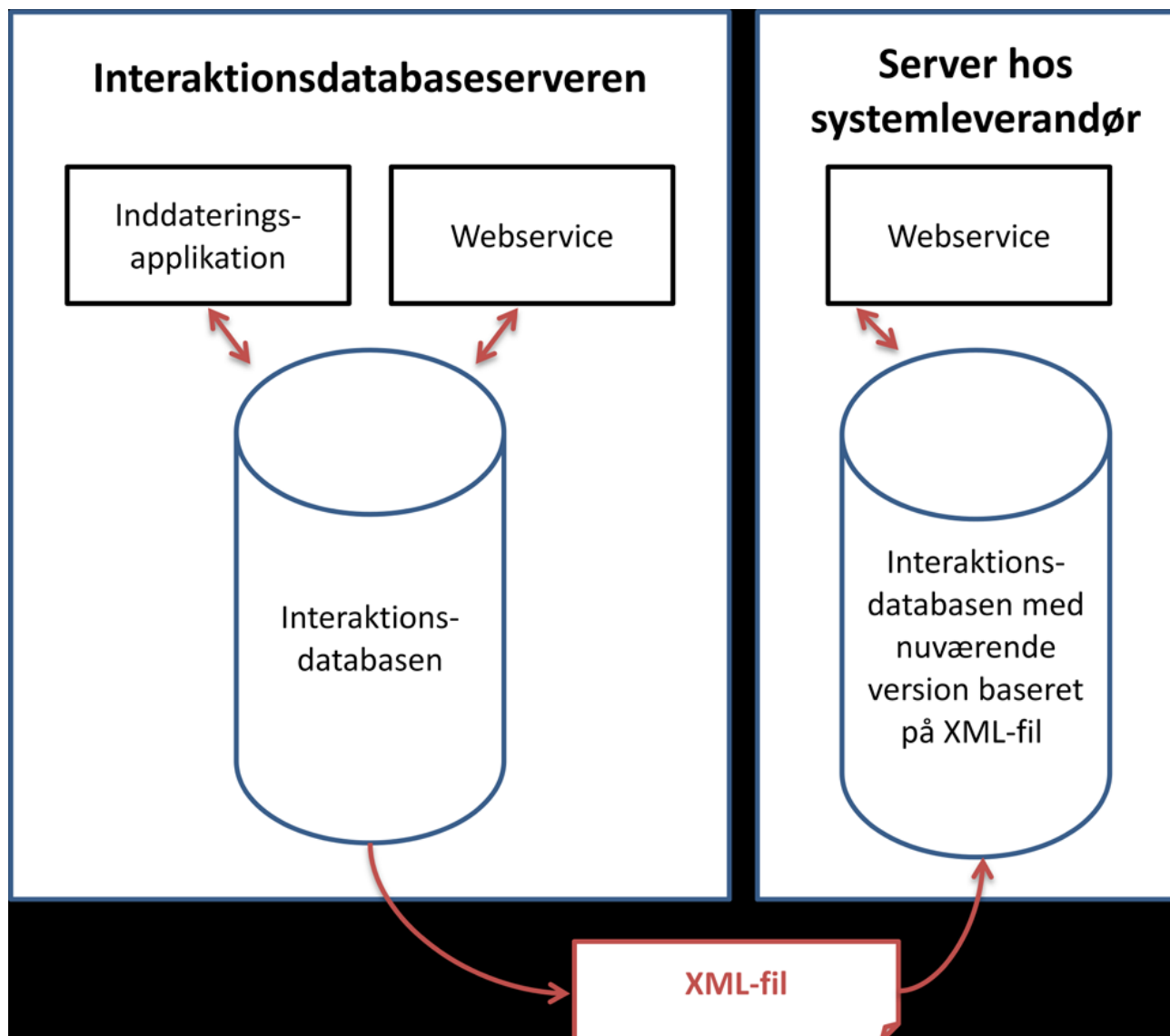
3.5 Eksempel på Interaktion

Et eksempel på en interaktion forefindes i bilag 6

4.0 Data til systemer

4.1 Data til systemer

Inddateringsapplikationen genererer en XML-fil til den webservice, der afvikles på interaktionsdatabaseserveren. Webservicen kan tage denne XML-fil og levere det til den webservice, som systemleverandøren kalder med.



Figur 2: Systemoversigt

4.2 Frigivelse af data

Nye eller opdaterede interaktionsoplysninger frigives løbende efterhånden som det registreres i interaktionsdatabasen.

4.3 XML-Dokument

Beskrivelsen af DTD'en og XSD'en for XML-dokumenterne findes i bilag 7.1 henholdsvis bilag 7.2. Et databasediagram der viser sammenhængene imellem de forskellige tabeller i XML-dokumentet forevises i bilag 7.3

4.4 Webservice

Interaktionsdatabasens webservice forefindes på www.pidb.dk/ws/pidbws.asmx.

Beskrivelsen af webservicen forefindes i bilag 8.

Bilag 1. Personliste

Faglige og tekniske spørgsmål kan sendes til interaktion@dkma.dk

Sundhedsstyrelsen har inddraget lægefaglige konsulenter i fastlæggelsen af principperne for den faglige vedligeholdelse:

- Overlæge, ph.d. Hanne Rolighed Christensen, Bispebjerg hospital
- Overlæge, ph.d. Per Damkier, Klinisk farmakologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge, lektor, ph.d. Birgitte Brock, Aarhus Universitet

Bilag 2. Grundlæggende arbejdsmetode

Bilag 2.1. Opbygningsfasen

2.1.1 Udvalgelse

For at udvælge de lægemiddelinteraktioner, som skal medtages, har man undersøgt hvilke interaktioner, som er anført i:

- Micromedex (www.smi.dk)
- Hansten (www.drugfacts.com)
- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)

Foreningsmængden af interaktioner beskrevet i disse 3 kilder blev anført og de blev medtaget i databasen.

Desuden blev de interaktioner medtaget, som findes beskrevet i:

- Produktresuméer (Sundhedsstyrelsen)
- Medicin.dk (Infomatum A/S)

Disse inklusionskriterier var "minimumskriterier", idet relevante interaktioner som blev fundet ved nedennævnte søgninger i PubMed blev medtaget.

2.1.2 Prioritering

De udvalgte interaktioner blev gennemgået med henblik på en prioritering, samt at foretage den nødvendige opdeling af lægemiddelstofferne i stofgrupper.

2.1.3 Søgning efter videnskabelige artikler

2.1.4 Review-artikler til udvælgelse

Der blev også søgt i PubMed efter review-artikler.

2.1.5 Primær litteratur til niveau 1

Efter udvælgelse af hvilke interaktioner, som skulle undersøges med den udvalgte lægemiddel-stofgruppe eller lægemiddelstof, blev der foretaget en grundig søgning på interaktionen i primær litteraturen. Litteratur bestilles via Det Kongelige Bibliotek (dab@dab.dk).

2.1.6 Bemanding

Opbygningen blev foretaget af 2 farmaceuter og en række faglige specialkonsulenter under ledelse af projektleder Mogens Brandt Kristensen.

Bilag 2.2 Vedligehold og opdatering

2.2.1 Overordnede principper for medtagne interaktioner

Interaktionsdatabasen skal som hovedregel kun opdateres hvis interaktionen er:

- Farmakokinetisk, **og**
- Baseret på humane data (studier, kasuistikker)

Som hovedregel medtages **IKKE**:

- Forventelige og/eller mindre betydende farmakodynamiske interaktioner, **eller**
- Teoretiske interaktioner, **eller**
- In-vitro interaktioner og dyreforsøg

2.2.2 Indhold og opdatering

Interaktionsdatabasens indhold opdateres løbende på baggrund af månedlige systematiske litteratursøgninger fra Det Kongelige Bibliotek. Litteratursøgningerne foretages i databaserne PubMed og Embase ud fra specielle definerede keywords og søgekriterier.

Databasen opdateres yderligere løbende med interaktioner fra produktresuméer på nye substanser.

2.2.3 Bemanding

Vedligehold og opdatering af databasen foretages af den faglige arbejdsgruppe, som består af 2 akademiske medarbejdere og 2 studerende.

Arbejdsgruppen samarbejder med en deltidsansat speciallæge i klinisk farmakologi omkring den kliniske vurdering af lægemiddelinteraktionerne.

Bilag 2.3. Beskrivelse af interaktionen på de enkelte niveauer

Interaktionsdatabasen beskrives på 3 niveauer.

2.3.1 Niveau 1

Abstract over fundne artikler i PubMed kan læses i databasen. Artiklen vurderes efter en fastlagt metode med henblik på vurdering af design, dosis, antal forsøgspersoner, statistik og relevans; derudover foretages en vurdering og konklusion.

2.3.2 Niveau 2

Samlet litteraturgennemgang af de relevante studier beskrevet i niveau 1 med referencehenvisninger. Resultatet af en evt. interaktion angives så præcist som muligt. F. eks "ved samtidig indgift af lægemiddelstof A og B stiger koncentrationen i blodet af lægemiddel-stof A gennemsnitligt 30 % (evt. +- SD)". Virkningsmekanisme, der er ansvarlig for en eventuel interaktion beskrives også. Er der lægemiddelstoffer i lægemiddelgruppen, som ikke er beskrevet i litteraturen beskrives dette ligeledes, ved at anføre, at der ikke er lokaliseret undersøgelser, som beskriver lægemiddelstof A's påvirkning af lægemiddelstof B. Hvis der er en teoretisk sandsynlighed for interaktion angives dette efterfølgende. Litteraturhenvisninger i teksten angives.

Derudover skal *klasseeffekten* beskrives. Klasseeffekt er beskrivelse af interaktionen for den stofgruppe, der er knyttet til de enkelte lægemiddelstoffer beskrevet i niveau 3.

2.3.3 Niveau 3

Konklusion på lægemiddelstof/lægemiddelstof-interaktionen. I den korte konklusion angives de lægemidler som interagerer, konsekvensen angivet om muligt i tal: "koncentrationen stiger ... %". Ligeledes angives virkemekanismen, hvis den er kendt. Beskrivelsen af interaktionen på niveau 3 er foretaget på baggrund af niveau 1 og niveau 2 og skal kunne læses som en selvstændig tekst.

Desuden vurdering af *dokumentationsgrad*, *klinisk betydning* samt *rekommendation* og eventuel *rekommendationstekst*.

For borgerudgaven beskrives *særlige forholdsregler* og *problemer* ved samtidig brug. Feltet *OBS* kan benyttes i særlige tilfælde (men dette er ikke sket endnu). Den sundhedsprofessionelle *rekommendation* oversættes automatisk til en *rekommendation borger*. Tillige knyttes der automatisk en farve og en bivirkningstekst, jf. Bilag 5.

Bilag 3. Dokumentationsgrader

Der er fastsat følgende dokumentationsgrader:

Veldokumenteret: Mindst 2 (fra forskellige centre) humane kontrollerede undersøgelser og/eller (før og efter) undersøgelser på relevante personer med enkelt- eller flerdosisforsøg (steady state) i form af enten signifikante kinetiske eller dynamiske ændringer.

Dokumenteret: En human kontrolleret undersøgelse og/eller (før og efter) undersøgelse med enkelt – eller flerdosisforsøg (steady state) i form af enten signifikante kinetiske eller dynamiske ændringer.

Begrænset dokumenteret: Enten mere end 2 kasuistiske meddelelser med relevant før og efter kinetik eller dynamik.

Ringe dokumenteret: 1-2 kasuistikker.

Bilag 4. Kliniske betydninger

Udtalt: Udtalt klinisk/fysiologisk effekt med enten betydende ændret terapeutisk respons (kvantitativt og/eller kvalitativt) eller hyppig optræden af alvorlige bivirkninger.

Moderat: Moderat klinisk/fysiologisk effekt med enten lettere ændret terapeutisk respons, eller sjælden optræden af alvorligere bivirkninger, eller hyppig optræden af lettere bivirkninger. Serum-koncentrationsændringer, der i andre forsøg har været tæt associeret til ovennævnte fænomener.

Ringe: Uændret eller ikke betydende ændret biologisk respons med få og lettere bivirkninger – eller serum-koncentrationsændringer, der i andre forsøg ikke har udvist betydelige ændringer i det biologiske respons.

Mulig: Farmakokinetiske ændringer, som ikke er ledsaget af kendte bivirkninger eller ændringer i det biologiske respons, eller udelukkende resultater fra in-vitro undersøgelser, der ikke kan associeres til kliniske/fysiologiske end-points.

Ingen: Hverken kinetiske eller fysiologiske/kliniske ændringer.






Uafklaret: Kinetiske eller fysiologiske/kliniske ændringer som ikke kan vurderes på baggrund af det foreliggende dokumentationsmateriale.

Bilag 5. Rekommandationer med tilhørende tekst

Rekommandationen sættes til en af de seks, der er beskrevet nedenfor.

Ved valg af rekommandationstekst 3)-5) skal der tilføjes en tekst, som kan vejlede klinikerens. Eksempler herpå ses nedenfor.

Ved rekommandation 1), eller 6) skal der normalt ikke stå noget i rekommandationsteksten. Dog bør det nævnes, hvis interaktionen kun ses hos et mindretal.

- | | | |
|---|--|---|
| 1 | Kombinationen bør undgås. |  |
| 2 | Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.
Eksempler: <ul style="list-style-type: none">• Dosis af X bør nedsættes/øges (med ca. 1/3, 1/4 e.l.)• Dosisøgning/reduktion af X kan blive nødvendig afhængig af effekt/bivirkninger og/eller koncentrationsmålinger. |  |
| 3 | Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt.
Eksempler: <ul style="list-style-type: none">• A bør indtages X timer før/efter B• A og B bør indtages med X timers interval |  |
| 4 | Kombinationen kan anvendes under visse forholdsregler.
Eksempel: <ul style="list-style-type: none">• Hyppig kontrol af stof Xs virkning/bivirkninger ved indledning og ophør af kombinationsbehandlingen |  |
| 5 | Kombinationen kan anvendes |  |

Bilag 6 eksempel på Interaktion

6.1 Niveau 2

	Stofgruppenavn	Stofnavne
Stofgruppe A	antacida	Aluminium, calcium, Cromoglicinsyre, magnesium, natriumacetat, natriumalginat, natriumchlorid, natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphat, natriumedetat, natriumfluorid, natriumfusidat, natriumhyaluronat, natriumhydrogencarbonat, natriumhydroxid, natriumiodid, natriumlactat, natriumnedocromil, natriumpicosulfat, natriumthiosulfat
Stofgruppe B	fluorochinoloner	ciprofloxacin, fleroxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin

Litteratur gennemgang	<p>Norfloxacin</p> <p><u>Aluminium og magnesium</u></p> <p>Flere undersøgelser viser, at biotilgængeligheden af norfloxacin reduceres betydeligt, når norfloxacin tages samtidig med aluminium og magnesium. Campbell NR, Kara M et al, 1992 viser, at biotilgængeligheden af norfloxacin falder ved samtidig behandling med aluminium eller magnesium, hvilket ses ved, at urinudskillelsen af 400 mg norfloxacin hos 8 forsøgspersoner reduceres med henholdsvis 86 % og 90 %. Shiba K, Sakamoto M et al, 1995 viser, at aluminium indgivet samtidig med 200 mg norfloxacin hos 5 raske forsøgspersoner reducerer AUC af norfloxacin til under 30 % af AUC af norfloxacin uden samtidig indgift af aluminium. Nix DE, Wilton JH et al, 1990 viser i et cross-over forsøg med 12 raske forsøgspersoner, at den relative biotilgængelighed af 400 mg norfloxacin indtaget 5 min efter 30 ml Maalox (magnesium + aluminium) er 9 % i forhold til 400 mg norfloxacin indtaget uden Maalox. Derudover viser forsøget, at hvis Maalox indtages 2 timer efter norfloxacin, ses ingen signifikant reduktion i den relative biotilgængelighed af norfloxacin. En enkelt case beskriver, at den klinisk effekt nedsættes, når Maalox tages samtidig med norfloxacin Noyes M og Polk RE, 1988. Calcium Nix DE, Wilton JH et al, 1990 viser, at den relative biotilgængelighed af 400 mg norfloxacin indtaget 5 min efter 30 ml calcium mikstur er ca. 37 % i forhold til norfloxacin indtaget alene.</p>
------------------------------	--

Ciprofloxacin

Aluminium og magnesium

Den relative biotilgængelighed af ciprofloxacin indgivet 5-10 minutter, 2 timer eller 4 timer efter Maalox nedsættes signifikant med henholdsvis 85 %, 77 % og 30 % ifølge et cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner af Nix DE, Watson WA et al, 1989. Studiet viser yderligere, at indtagelse af Maalox enten 6 timer før eller 2 timer efter ciprofloxacin ikke ændrer biotilgængeligheden af ciprofloxacin. Ligeledes viser et randomiseret cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner af Frost RW, Lasseter KC et al, 1992, at 1800 mg aluminium (bemærk: meget høj dosis af aluminium) indtaget 5 min før ciprofloxacin giver en relativ biotilgængelighed af ciprofloxacin på 15 %. Hoffken G, Borner K et al, 1985 viser, at biotilgængeligheden af ciprofloxacin nedsættes 94 %, når ciprofloxacin gives efter 10 doser Maalox over 24 timer. I denne undersøgelse gives Maalox i 6 gange anbefalet dosis. Calcium Flere studier (Sahai J, Healy DP et al, 1993; Neuhofer AL, Wilton JH et al, 2002; Hoogkamer JF og Kleinbloesem CH1995 og Kato R, Ueno K et al, 2002) viser, at samtidig behandling med calcium og ciprofloxacin nedsætter biotilgængeligheden af ciprofloxacin med 30-50 %. Frost RW, Lasseter KC et al, 1992 viser, at den relative biotilgængelighed af ciprofloxacin nedsættes til 60 % ved samtidig behandling med calcium. I denne undersøgelse er calcium anvendt i 3 gange anbefalet døgndosis.

Ofloxacin

Aluminium og magnesium

2 studier viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres signifikant ved samtidig behandling med aluminium, Sanchez NA, Martinez CM et al, 1994a (cross-over studie med 10 raske forsøgspersoner) og Martinez CM, Sanchez NA et al, 1991 (cross-over studie med 9 raske forsøgspersoner). Derimod er der andre studier, der viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ændres signifikant ved samtidig behandling med aluminium: Akerele JO og Okhamafe AO1991 udfører et cross-over studie med 5 raske forsøgspersoner, som indtager 200 mg ofloxacin samtidig med 500 mg aluminium. Biotilgængeligheden af ofloxacin ved samtidig indtagelse af aluminium ved måling i spyt nedsættes med 20 %. Shiba K, Sakai O et al, 1992 (cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner) og Shiba K, Sakamoto M et al, 1995 (cross-over studie med 5 raske forsøgspersoner) viser ligeledes, at biotilgængeligheden af ofloxacin nedsættes henholdsvis 44 % og 48 % ved samtidig behandling med aluminium. En yderligere undersøgelse foretaget på patienter med kronisk bronchitis viser, at Maalox ikke ændrer Cmax for ofloxacin signifikant, Maesen FP, Davies BI et al, 1987. Akerele JO og Okhamafe AO, 1991 viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres signifikant hos 5 raske forsøgspersoner, som indtager 200 mg ofloxacin samtidig med 500 mg magnesium. Shiba K, Sakai O et al, 1992 viser derimod i et cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner en signifikant nedsættelse af biotilgængeligheden af ofloxacin på 22 % ved samtidig indtagelse af magnesium.

Calcium

2 undersøgelser viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke ændres ved samtidig behandling med calcium Akerele JO og Okhamafe AO1991 (cross-over studie med 5 raske forsøgspersoner); Shiba K, Sakai O et al, 1992 (cross-over studie med 6 raske forsøgspersoner). Flor S, Guay DR et al, 1990 (cross-over studie med 15 raske forsøgspersoner) viser, at biotilgængeligheden af ofloxacin ikke påvirkes, når behandling med henholdsvis calcium og Maalox forskydes med 2 timer.

	<p>Levofloxacin Ved samtidig indgift af en 1500 mg calciumcarbonat-opløsning og 750 mg levofloxacin daglig i 5 dage hos 5 patienter med cystisk fibrose Pai MP, Allen SE et al, 2006 observeres et fald i Cmax på ca. 20%. Ved samme forsøg hos 5 raske patienter ses ingen signifikant ændring i Cmax for levofloxacin.</p> <p>Moxifloxacin</p> <p><u>Aluminium og magnesium</u></p> <p>I et ikke-blindet, randomiseret cross-over studie udført med 12 raske forsøgspersoner, Stass H, Bottcher MF et al, 2001, undersøges det, om aluminium/magnesium påvirker absorptionen af moxifloxacin. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis 400 mg moxifloxacin alene eller samtidig med 10 ml Maalox. Når moxifloxacin gives samtidig med Maalox, reduceres AUC og Cmax for moxifloxacin med ca. 60 %. Indtages Maalox enten 4 timer før eller 2 timer efter moxifloxacin reduceres AUC og Cmax kun ubetydeligt.</p> <p><u>Calcium</u></p> <p>I et ikke-blindet, randomiseret cross-over studie med 12 raske forsøgspersoner, Stass H, Wandel C et al, 2001, undersøges det, om calcium påvirker absorptionen af moxifloxacin. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis 400 mg moxifloxacin alene eller samtidig med 500 mg calcium. Resultatet er, at der ikke ses nogen forskel på AUC for moxifloxacin, når moxifloxacin tages alene eller med calcium.</p> <p>Mekanisme: Aluminium, magnesium og calcium danner kemiske forbindelser (chelater) med fluoroquinoloner, hvorved absorptionen af fluoroquinolonerne mindskes, Lomaestro BM og Bailie GR, 1995.</p> <p>Der er i litteraturen ikke lokaliseret prospektive undersøgelser/kasuistikker omhandlende interaktioner mellem antacida og de øvrige fluoroquinoloner.</p>
Klasseeffekt	<p>Aluminium, magnesium og calcium danner forbindelser (chelater) med fluoroquinoloner, hvorved absorptionen af fluoroquinolonerne mindskes. Derfor bør fluoroquinoloner indtages minimum 2 timer før aluminium, magnesium eller calcium.</p> <p>Der er ikke foretaget undersøgelser, som beskriver de øvrige antacidas påvirkning af fluoroquinolonerne.</p>

6.2 Niveau 3

Stof A	Stof B	Dokumentationsgrad	Klinisk betydning	Rekommandat	Rekommandat - Borger	Rekommandatstekst	Konklusion	Særlige forholdsregler	Problemer ved samtidig brug	OBS
aluminium	ciprofloxacine	Veldokumenteret	udtalt	Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt.	Du kan godt tage denne kombination, men du skal være opmærksom på særlige forholdsregler.	Ciprofloxacine bør indtages minimum 2 timer før aluminium.	Biotilgængeligheden af ciprofloxacine nedsættes signifikant ved samtidig behandling med aluminium. Indtages aluminium enten 6 timer eller før eller 2 timer efter ciprofloxacine, ses ingen signifikant ændring af biotilgængeligheden af ciprofloxacine. Mekanisme: Aluminium danner kemiske forbindelser (chelater) med ciprofloxacine, hvilket reducerer absorptionen af ciprofloxacine.	Du bør tage ciprofloxacine mindst 2 timer før aluminium .	Præparaterne bør tages forskudt, fordi ciprofloxacins virkning kan blive svækket, hvis man på samme tidspunkt får aluminium	

Stof A	Stof B	Dokumentationsgrad	Klinisk betydning	Rekommandat	Rekommandat - Borger	Rekommandatstekst	Konklusion	Særlige forholdsregler	Problemer ved samtidig brug	OBS
calcium	ofloxacine	begrænset dokumentation	mulig	Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt.	Du kan godt tage denne kombination, men du skal være opmærksom på særlige forholdsregler.	Ofloxacine bør indtages minimum 2 timer før calcium.	Calcium danner kemiske forbindelser (chelater) med ofloxacine, hvilket mindsker absorptionen af ofloxacine. Hvorvidt denne interaktion er	Du bør tage ofloxacine mindst 2 timer før calcium .	Præparaterne bør tages forskudt, fordi ofloxacins virkning kan blive svækket, hvis du på samme tidspunkt får calcium .	

							klinisk relevant er dog endnu ikke afklaret. 2 studier har ikke kunnet påvise klinisk relevant interaktion.			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

6.3 Referencer

- Akerele JO;Okhamafe AO; *J Antimicrob Chemother* 1991;28: 87-94; *Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics*
- Campbell NR;Kara M;Hasinoff BB;Haddara WM;McKay DW; *Br J Clin Pharmacol* 1992;33: 115-116; *Norfloxacin interaction with antacids and minerals*
- Flor S;Guay DR;Opsahl JA;Tack K;Matzke GR; *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 2436-2438; *Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on bioavailability of ofloxacin*
- Frost RW;Lasseter KC;Noe AJ;Shamblen EC;Lettieri JT; *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36: 830-832; *Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin*
- Hoffken G;Borner K;Glatzel PD;Koeppel P;Lode H; *Eur J Clin Microbiol* 1985;4: 345; *Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids*
- Hoogkamer JF;Kleinbloesem CH; *Drugs* 1995;49 Suppl 2: 346-348; *The effect of milk consumption on the pharmacokinetics of fleroxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers*
- Maesen FP;Davies BI;Geraedts WH;Sumajow CA; *J Antimicrob Chemother* 1987;19: 848-850; *Ofloxacin and antacids [letter]*
- Martinez CM;Sanchez NA;Colino Gandarillas CI;Dominguez-Gil A; *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35: 2102-2105; *Effects of two cations on gastrointestinal absorption of ofloxacin*
- Neuhofer AL;Wilton JH;Victory JM;Hejmanowsk LG;Amsden GW; *J Clin Pharmacol* 2002;42: 461-466; *Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction*
- Nix DE;Watson WA;Lener ME;Frost RW;Krol G;Goldstein H;Lettieri J;Schentag JJ; *Clin Pharmacol Ther* 1989;46: 700-705; *Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin*
- Nix DE;Wilton JH;Ronald B;Distlerath L;Williams VC;Norman A; *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 432-435; *Inhibition of norfloxacin absorption by antacids*
- Sahai J;Healy DP;Stotka J;Polk RE; *Br J Clin Pharmacol* 1993;35: 302-304; *The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin*
- Sanchez NA;Martinez CM;Dominguez-Gil HA;a *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38: 2510-2512; *Oral absorption of ofloxacin administered together with aluminum*
- Sanchez NA;Martinez CM;Dominguez-Gil HA;b *J Antimicrob Chemother* 1994;34: 119-125; *Comparative study of the influence of Ca²⁺ on absorption parameters of ciprofloxacin and ofloxacin*
- Shiba K;Sakai O;Shimada J;Okazaki O;Aoki H;Hakusui H; *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36: 2270-2274; *Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans*
- Shiba K;Sakamoto M;Nakazawa Y;Sakai O; *Drugs* 1995;49 Suppl 2: 360-361; *Effects of antacid on absorption and excretion of new quinolones*
- Sadowski DC; *Drug Saf* 1994;11: 395-407; *Drug interactions with antacids. Mechanisms*

6.4 Eksempel på Abstract/Summary

Following recent concern over probable interactions between the 4-quinolones and metal ions, the effect of co-administered drugs--sodium bicarbonate, potassium citrate, ferrous sulphate, magnesium trisilicate, calcium carbonate and aluminium hydroxide--on the saliva and urine pharmacokinetics of ofloxacin in healthy human volunteers has been investigated. The C_{max} and AUC₀₋₉ in saliva were generally in the range 1.05-1.40 mg/L and 4.89-6.16 mg.h/L, respectively, and were unaffected (P less than 0.05) by the metallic drugs, except aluminium hydroxide which lowered these values. Again, only aluminium hydroxide modified the K_a of ofloxacin, resulting in a slower absorption rate. However, none of the metallic drugs altered the T_{1/2} beta of the 4-quinolone in saliva. In-vitro studies using simulated gastric fluid showed that ferrous sulphate, aluminium hydroxide and calcium carbonate reduced ofloxacin availability to 67.4%, 69.3% and 73.8%, respectively. This effect was ascribed to the formation of complexes between ofloxacin and the metal ions concerned. Substantial correlation between in-vitro and in-vivo availability data was demonstrated in all cases except for ofloxacin combinations with ferrous sulphate and calcium carbonate. In general, there was also good correlation between the saliva and urine data.

Bilag 7 XML-DOKUMENT

7.1 DTD

Nedenstående følger DTD'en for XML-dokumentet:

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<!-- TOP-DEFINITION ALLE UDTRÆKS-ENTITETER -->
<!ELEMENT UDTRAEK (NIVEAU2ER, STOFTYPER, STOFFER, STOFGRUPPER, STOFGRUPPERINGER,
SUBSTANSER, PRAEPARATGRUPPERINGER, PRAEPARATER, TEKSTER, REFERENCETYPEN,
REFERENCER, INTERAKTIONER, INTERAKTION_STOFGRUPPER, NIVEAU3ER, NIVEAU3_STOFFER,
REFERENCETILKNYTNINGER, REFERENCESTOFFER, KLINISKEBETYDNINGER,
DOKUMENTATIONSGRADER, REKOMMANDATIONER, CYP_NAVNE, CYP_EGENSKABER, CYP_KILDER,
LINKSTEDER, LINKTYPER, LINKS)>
<!ATTLIST UDTRAEK
navn CDATA #REQUIRED
>
<!-- GENERIC ELEMENTS -->
<!ELEMENT br (#PCDATA | a | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT sup (#PCDATA | a | br | b | sub | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT sub (#PCDATA | a | br | b | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT b (#PCDATA | a | br | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT B (#PCDATA | a | br | sub | sup | i | u | p | P)*>
<!ELEMENT i (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT u (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | p | P | B)*>
<!ELEMENT a (#PCDATA | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT p (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | P | B)*>
<!ELEMENT P (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | B)*>
<!ATTLIST a
dlinkdb CDATA #IMPLIED
dlinkid CDATA #IMPLIED
id CDATA #IMPLIED
>
<!-- STOFTYPER -->
<!ELEMENT STOFTYPER (STOFTYPE)*>
<!ELEMENT STOFTYPE (ID_Stoftype, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!ELEMENT ID_Stoftype (#PCDATA)>
<!ELEMENT Forkortelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Navn (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!-- STOFFER -->
<!ELEMENT STOFFER (STOF)*>
<!ELEMENT STOF (ID_Stof, ID_Stoftype, Navn, Sortering, Tekst_XML, Dosis,
Metabolisering, CYP_DATA?)>
<!ELEMENT ID_Stof (#PCDATA)>
<!ELEMENT Dosis (#PCDATA)>
<!ELEMENT Metabolisering (#PCDATA)>
<!ELEMENT CYP_DATA (CYP_EMNE)*>
<!ELEMENT ID_CYP_Egenskab (#PCDATA)>
<!ELEMENT CYP_EMNE (ID_CYP_Navn, ID_CYP_Egenskab, ID_CYP_Kilde)>
<!ELEMENT ID_CYP_Navn (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_CYP_Kilde (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stoftype (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
```

```

<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Sortering (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_XML (#PCDATA)>
<!-- STOFGRUPPER -->
<!ELEMENT STOFGRUPPER (STOFGRUPPE)*>
<!ELEMENT STOFGRUPPE (ID_Stofgruppe, Navn, Sortering, Tekst_XML)*>
<!ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stofstype (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Sortering (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst_XML (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- STOFGRUPPERINGER -->
<!ELEMENT STOFGRUPPERINGER (STOFGRUPPERING)*>
<!ELEMENT STOFGRUPPERING (ID_Stofgruppering, ID_Stof, ID_Stofgruppe)*>
<!ELEMENT ID_Stofgruppering (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Stof (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- TEKSTER -->
<!-- SUBSTANSER -->
<!ELEMENT SUBSTANSER (SUBSTANS)*>
<!ELEMENT SUBSTANS (ID_Substans, ID_Stof, Substansnavn)>
<!ELEMENT ID_Substans (#PCDATA)>
<!ELEMENT Substansnavn (#PCDATA)>
<!-- PRAEPARATGRUPPERINGER -->
<!ELEMENT PRAEPARATGRUPPERINGER (PRAEPARATGRUPPERING)*>
<!ELEMENT PRAEPARATGRUPPERING (ID_Praeparatgruppering, ID_Praeparat,
ID_Substans)>
<!ELEMENT ID_Praeparatgruppering (#PCDATA)>
<!-- PRAEPARATER -->
<!ELEMENT PRAEPARATER (PRAEPARAT)*>
<!ELEMENT PRAEPARAT (ID_Praeparat, Praeparatidentifier, Praeparatnavn, Form,
Styrke)>
<!ELEMENT ID_Praeparat (#PCDATA)>
<!ELEMENT Praeparatidentifier (#PCDATA)>
<!ELEMENT Praeparatnavn (#PCDATA)>
<!ELEMENT Form (#PCDATA)>
<!ELEMENT Styrke (#PCDATA)>
<!-- TEKSTER -->
<!ELEMENT TEKSTER (TEKST)*>
<!ELEMENT TEKST (ID_Tekst, Tekst_Beskrivelse, Teksttype)>
<!ELEMENT ID_Tekst (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_Beskrivelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Teksttype (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETYPEN -->
<!ELEMENT REFERENCETYPEN (REFERENCETYPE)*>
<!ELEMENT REFERENCETYPE (ID_Referencetype, Forkortelse, Navn, Sorteringsnr)>
<!ELEMENT ID_Referencetype (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT Forkortelse (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Sorteringsnr (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETILKNYTNINGER -->
<!ELEMENT REFERENCESTOFFER (REFERENCESTOF)*>
<!ELEMENT REFERENCESTOF (ID_Referencestof, ID_Referencetilknytning, ID_Stof)*>
<!ELEMENT ID_Referencestof (#PCDATA)>
<!-- REFERENCETILKNYTNINGER -->
<!ELEMENT REFERENCETILKNYTNINGER (REFERENCETILKNYTNING)*>
<!ELEMENT REFERENCETILKNYTNING (ID_Referencetilknytning, ID_Interaktion,
ID_Reference)*>
<!ELEMENT ID_Referencetilknytning (#PCDATA)>
<!-- REFERENCER -->

```

```

<!ELEMENT REFERENCER (REFERENCE)*>
<!ELEMENT REFERENCE (ID_Reference, ID_Referencetype, Ref_Manager_Nr,
Forfatter_forkortelse, Abstract_Summary)>
<!ELEMENT ID_Reference (#PCDATA)>
<!ELEMENT Ref_Manager_Nr (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Referencetype (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Forfatter_forkortelse (#PCDATA)>
<!ELEMENT Abstract_Summary (#PCDATA)>
<!-- NIVEAU2ER -->
<!ELEMENT NIVEAU2ER (NIVEAU2)*>
<!ELEMENT NIVEAU2 (ID_Niveau2, Versionsdato, ID_Interaktion,
Litteraturgennemgang, Klasseeffekt, Klasseeffekt_Borger?)>
<!ELEMENT ID_Niveau2 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Versionsdato (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA)>
<!ELEMENT Litteraturgennemgang (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!ELEMENT Klasseeffekt (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!ELEMENT Klasseeffekt_Borger (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!-- INTERAKTIONER -->
<!ELEMENT INTERAKTIONER (INTERAKTION)*>
<!ELEMENT INTERAKTION (ID_Interaktion, Redigeringsdato, Litteraturodato, Nr)>
<!-- ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Redigeringsdato (#PCDATA)>
<!ELEMENT Litteraturodato (#PCDATA)>
<!ELEMENT Nr (#PCDATA)>
<!-- INTERAKTION_STOFGRUPPER -->
<!ELEMENT INTERAKTION_STOFGRUPPER (INTERAKTION_STOFGRUPPE)*>
<!ELEMENT INTERAKTION_STOFGRUPPE (ID_Interaktion_Stofgruppe, ID_Interaktion,
ID_Stofgruppe, ID_Stofgruppel_Sort, ID_Stofgruppe2_Sort, Sortering_Stofgruppel,
Sortering_Stofgruppe2)>
<!ELEMENT ID_Interaktion_Stofgruppe (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Interaktion (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stofgruppe (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Stofgruppel_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stofgruppe2_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_Stofgruppel (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_Stofgruppe2 (#PCDATA)>
<!-- NIVEAU3ER-->
<!ELEMENT NIVEAU3ER (NIVEAU3)*>
<!ELEMENT NIVEAU3 (ID_Niveau2, ID_Niveau3, ID_Dokumentationsgrad,
ID_KliniskBetydning, ID_Rekommandation, Tekst, Tekst_Borger?,
Rekommandationstekst, ID_Stof1, ID_Stof2)>
<!-- ELEMENT ID_Niveau2 (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Niveau3 (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Dokumentationsgrad (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_KliniskBetydning (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Rekommandationstekst (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Rekommandation (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof1 (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof2 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Tekst_Borger (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P | B)*>
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT Rekommandationstekst (#PCDATA | a | br | b | sub | sup | i | u | p | P
| B)*>
<!-- NIVEAU3_STOFFER-->
<!ELEMENT NIVEAU3_STOFFER (NIVEAU3_STOF)*>

```

```

<!ELEMENT NIVEAU3_STOF (ID_Niveau3_Stof, ID_Niveau3, ID_Stof, ID_Stof1_Sort,
ID_Stof2_Sort, Sortering_stof1, Sortering_stof2)>
<!ELEMENT ID_Niveau3_Stof (#PCDATA)>
<!-- ELEMENT ID_Niveau3 (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT ID_Stof (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!ELEMENT ID_Stof1_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_Stof2_Sort (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_stof1 (#PCDATA)>
<!ELEMENT Sortering_stof2 (#PCDATA)>
<!-- KLINISKEBETYDNINGER-->
<!ELEMENT KLINISKEBETYDNINGER (KLINISKBETYDNING)*>
<!ELEMENT KLINISKBETYDNING (ID_KliniskBetydning, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!-- ELEMENT ID_KliniskBetydning (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Forkortelse (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- DOKUMENTATIONSGRADER -->
<!ELEMENT DOKUMENTATIONSGRADER (DOKUMENTATIONSGRAD)*>
<!ELEMENT DOKUMENTATIONSGRAD (ID_Dokumentationsgrad, Forkortelse, Navn, Tekst)>
<!-- ELEMENT ID_Dokumentationsgrad (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Forkortelse (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Navn (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- REKOMMANDATIONSTEKSTER -->
<!ELEMENT REKOMMANDATIONER (REKOMMANDATION)*>
<!ELEMENT REKOMMANDATION (ID_Rekommandation, Tekst, Tekst_Borger?,
Sorteringsnr)>
<!-- ELEMENT ID_Rekommandationstekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Tekst (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- ELEMENT Sorteringsnr (#PCDATA) IS ALLREADY DEFINED -->
<!-- CYP_NAVNE -->
<!ELEMENT CYP_NAVNE (CYP_NAVN)*>
<!ELEMENT CYP_NAVN (ID_CYP_Navn, CYP_Navn)>
<!ELEMENT CYP_Navn (#PCDATA)>
<!-- CYP_EGENSKABER -->
<!ELEMENT CYP_EGENSKABER (CYP_EGENSKAB)*>
<!ELEMENT CYP_EGENSKAB (ID_CYP_Egenskab, CYP_Egenskab_Tekst)>
<!ELEMENT CYP_Egenskab_Tekst (#PCDATA)>
<!-- CYP_KILDER -->
<!ELEMENT CYP_KILDER (CYP_KILDE)*>
<!ELEMENT CYP_KILDE (ID_CYP_Kilde, CYP_Kilde_Tekst)>
<!ELEMENT CYP_Kilde_Tekst (#PCDATA)>
<!-- LINKSTEDER -->
<!ELEMENT LINKSTEDER (LINKSTED)*>
<!ELEMENT LINKSTED (ID_LinkSted, Tekst)>
<!ELEMENT ID_LinkSted (#PCDATA)>
<!-- LINKTYPER -->
<!ELEMENT LINKTYPER (LINKTYPE)*>
<!ELEMENT LINKTYPE (ID_LinkType, Tekst)>
<!ELEMENT ID_LinkType (#PCDATA)>
<!-- LINKS -->
<!ELEMENT LINKS (LINK)*>
<!ELEMENT LINK (ID_Link, ID_LinkType, ID_LinkSted, ID_LinkEjer, ID_LinkReferent,
ID_Interaktion, LinkTekst)>
<!ELEMENT ID_Link (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_LinkEjer (#PCDATA)>
<!ELEMENT ID_LinkReferent (#PCDATA)>
<!ELEMENT LinkTekst (#PCDATA)>

```

7.2 XSD

Nedenstående følger XSD'en for XML V3 professional:

```

<?xml version="1.0" encoding="utf-8"?>
<xs:schema attributeFormDefault="unqualified" elementFormDefault="qualified"
xmlns:xs="http://www.w3.org/2001/XMLSchema">
  <xs:element name="UDTRAEK">
    <xs:complexType>
      <xs:sequence>
        <xs:element name="NIVEAU2ER">
          <xs:complexType>
            <xs:sequence>
              <xs:element maxOccurs="unbounded" name="NIVEAU2">
                <xs:complexType>
                  <xs:sequence>
                    <xs:element name="ID_Niveau2" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Versionsdato" type="xs:string" />
                    <xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Litteraturgennemgang" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Klasseeffekt" type="xs:string" />
                  </xs:sequence>
                </xs:complexType>
              </xs:element>
            </xs:sequence>
          </xs:complexType>
        </xs:element>
        <xs:element name="STOFTYPER">
          <xs:complexType>
            <xs:sequence>
              <xs:element maxOccurs="unbounded" name="STOFTYPE">
                <xs:complexType>
                  <xs:sequence>
                    <xs:element name="ID_Stoftype" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Forkortelse" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
                  </xs:sequence>
                </xs:complexType>
              </xs:element>
            </xs:sequence>
          </xs:complexType>
        </xs:element>
        <xs:element name="STOFFER">
          <xs:complexType>
            <xs:sequence>
              <xs:element maxOccurs="unbounded" name="STOF">
                <xs:complexType>
                  <xs:sequence>
                    <xs:element name="ID_Stof" type="xs:string" />
                    <xs:element name="ID_Stoftype" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Sortering" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Tekst_XML" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Dosis" type="xs:string" />
                    <xs:element name="Metabolisering" type="xs:string" />
                    <xs:element minOccurs="0" name="CYP_DATA">
                      <xs:complexType>
                        <xs:sequence>

```

```

    <xs:element maxOccurs="unbounded" name="CYP_EMNE">
      <xs:complexType>
        <xs:sequence>
          <xs:element name="ID_CYP_Navn" type="xs:string" />
          <xs:element name="ID_CYP_Egenskab" type="xs:string" />
          <xs:element name="ID_CYP_Kilde" type="xs:string" />
        </xs:sequence>
      </xs:complexType>
    </xs:element>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="STOFGRUPPER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="STOFGRUPPE">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Stofgruppe" type="xs:string" />
            <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="STOFGRUPPERINGER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="STOFGRUPPERING">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Stofgruppering" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stofgruppe" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="SUBSTANSER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="SUBSTANS">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Substans" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>

```

```

        <xs:element name="Substansnavn" type="xs:string" />
    </xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="PRAEPARATGRUPPERINGER">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element maxOccurs="unbounded" name="PRAEPARATGRUPPERING">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_Praeparatgruppering" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_Praeparat" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_Substans" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="PRAEPARATER">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element maxOccurs="unbounded" name="PRAEPARAT">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_Praeparat" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Praeparatidentifier" type="xs:unsignedLong" />
                        <xs:element name="Praeparatnavn" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Form" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Styrke" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="TEKSTER">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element name="TEKST">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_Tekst" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Tekst_Beskrivelse" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Teksttype" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="REFERENCETYPER">

```

```

<xs:complexType>
  <xs:sequence>
    <xs:element maxOccurs="unbounded" name="REFERENCETYPE">
      <xs:complexType>
        <xs:sequence>
          <xs:element name="ID_Referencetype" type="xs:string" />
          <xs:element name="Forkortelse" type="xs:string" />
          <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
          <xs:element name="Sorteringsnr" type="xs:unsignedByte" />
        </xs:sequence>
      </xs:complexType>
    </xs:element>
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="REFERENCER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="REFERENCE">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Reference" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Referencetype" type="xs:string" />
            <xs:element name="Ref_Manager_Nr" type="xs:string" />
            <xs:element name="Forfatter_forkortelse" type="xs:string" />
            <xs:element name="Abstract_Summary" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="INTERAKTIONER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="INTERAKTION">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string" />
            <xs:element name="Redigeringsdato" type="xs:string" />
            <xs:element name="Litteraturdato" type="xs:string" />
            <xs:element name="Nr" type="xs:unsignedShort" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="INTERAKTION_STOFGRUPPER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="INTERAKTION_STOFGRUPPE">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Interaktion_Stofgruppe" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>

```



```

    <xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string" />
    <xs:element name="ID_Stofgruppe" type="xs:string" />
    <xs:element name="ID_Stofgruppe1_Sort" type="xs:string" />
    <xs:element name="ID_Stofgruppe2_Sort" type="xs:string" />
    <xs:element name="Sortering_Stofgruppe1" type="xs:string" />
    <xs:element name="Sortering_Stofgruppe2" type="xs:string" />
  </xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="NIVEAU3ER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="NIVEAU3">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Niveau2" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Niveau3" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Dokumentationsgrad" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_KliniskBetydning" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Rekommandation" type="xs:string" />
            <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
            <xs:element name="Rekommandationstekst" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof1" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof2" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="NIVEAU3_STOFFER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="NIVEAU3_STOF">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Niveau3_Stof" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Niveau3" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof1_Sort" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof2_Sort" type="xs:string" />
            <xs:element name="Sortering_stof1" type="xs:string" />
            <xs:element name="Sortering_stof2" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="REFERENCETILKNYTNINGER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>

```

```

<xs:element maxOccurs="unbounded" name="REFERENCETILKNYTNING">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element name="ID_Referencetilknytning" type="xs:string" />
      <xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string" />
      <xs:element name="ID_Reference" type="xs:string" />
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="REFERENCESTOFFER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="REFERENCESTOF">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Referencestof" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Referencetilknytning" type="xs:string" />
            <xs:element name="ID_Stof" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="KLINISKEBETYDNINGER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="KLINISKBETYDNING">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_KliniskBetydning" type="xs:string" />
            <xs:element name="Forkortelse" type="xs:string" />
            <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
            <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
            <xs:element name="Sorteringsnr" type="xs:unsignedByte" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="DOKUMENTATIONSGRADER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="DOKUMENTATIONSGRAD">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Dokumentationsgrad" type="xs:string" />
            <xs:element name="Forkortelse" type="xs:string" />
            <xs:element name="Navn" type="xs:string" />
            <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
            <xs:element name="Sorteringsnr" type="xs:unsignedByte" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>

```

```

    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="REKOMMANDATIONER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="REKOMMANDATION">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_Rekommandation" type="xs:string" />
            <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
            <xs:element name="Sorteringsnr" type="xs:unsignedByte" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="CYP_NAVNE">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="CYP_NAVN">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_CYP_Navn" type="xs:string" />
            <xs:element name="CYP_Navn" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="CYP_EGENSKABER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="CYP_EGENSKAB">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="ID_CYP_Egenskab" type="xs:string" />
            <xs:element name="CYP_Egenskab_Tekst" type="xs:string" />
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
      </xs:element>
    </xs:sequence>
  </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="CYP_KILDER">
  <xs:complexType>
    <xs:sequence>
      <xs:element maxOccurs="unbounded" name="CYP_KILDE">
        <xs:complexType>
          <xs:sequence>

```

```

        <xs:element name="ID_CYP_Kilde" type="xs:string" />
        <xs:element name="CYP_Kilde_Tekst" type="xs:string" />
    </xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:sequence>
</xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="LINKSTEDER">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element maxOccurs="unbounded" name="LINKSTED">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_LinkSted" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="LINKTYPER">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element maxOccurs="unbounded" name="LINKTYPE">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_LinkType" type="xs:string" />
                        <xs:element name="Tekst" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>
<xs:element name="LINKS">
    <xs:complexType>
        <xs:sequence>
            <xs:element maxOccurs="unbounded" name="LINK">
                <xs:complexType>
                    <xs:sequence>
                        <xs:element name="ID_Link" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_LinkType" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_LinkSted" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_LinkEjer" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_LinkReferent" type="xs:string" />
                        <xs:element name="ID_Interaktion" type="xs:string" />
                        <xs:element name="LinkTekst" type="xs:string" />
                    </xs:sequence>
                </xs:complexType>
            </xs:element>
        </xs:sequence>
    </xs:complexType>
</xs:element>

```

```

</xs:sequence>
<xs:attribute name="navn" type="xs:string" use="required" />
<xs:attribute name="version" type="xs:string" use="required" />
</xs:complexType>
</xs:element>
</xs:schema>

```

7.3 Databasediagram

Databasediagrammet viser sammenhænge mellem de forskellige tabeller i XML-dokumentet:

