

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

Medicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom – stabil fase og eksacerbationer

Af Ejvind Frausing Hansen¹, Christian Heilmann² & Solveig Forberg Axelsen³

Rationel Farmakoterapi bragte i 2014 en artikel vedrørende inhalationsbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) [1]. Siden er der sket ændringer i den internationale klassifikation af KOL mht. inddeling i sværhedsgrader, og nye studier giver viden om effekten af specielt kombinationsbehandlinger med og uden inhalationssteroid (ICS). Der er desuden ny viden om behandling af eksacerbationer i KOL.

Klassifikation af KOL

Det Globale Initiativ for KOL (GOLD) opstiller følgende fire forhold, som er centrale i vurderingen af alle patienter med KOL [2]:

- Tilstedeværelse af luftvejsobstruktion og spirometrisk sværhedsgrad af sygdom
- Symptombyrde bedømt ved karakter og omfang af symptomer
- Eksacerbationshistorik og risiko for fremtidige eksacerbationer
- Tilstedeværelsen af komorbiditet.

I tidligere GOLD-dokumenter har man vurderet sværhedsgraden af sygdom ud fra en algoritme baseret på lungefunktion, symptomscore og eksacerbationsrisiko. I det nyeste GOLD-dokument fra 2017 har man valgt at basere inddelingen i sværhedsgrader udelukkende på symptomscore og eksacerbationsrisiko. Lungefunktion er dog fortsat central for korrekt diagnose, prognostisering, identifikation af personer med hurtigt fald i lungefunktion og identifikation af personer med diskrepans mellem lungefunktion og symptomer. Sidstnævnte bør undersøges for andre årsager til dyspnø fx anæmi samt kardial komorbiditet, da forekomsten af diastolisk eller systolisk hjertesvigt hos patienter med KOL er høj (20-70%), og der er også øget forekomst af iskæmisk hjertesygdom, hypertension og arytmier – især atrieflimren [2].

GOLD-klassifikationen af sværhedsgrader er således forenklet på følgende vis:

- GOLD-gruppe A: få symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD-gruppe B: mange symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD-gruppe C: få symptomer og høj risiko for eksacerbationer

- GOLD-gruppe D: mange symptomer og høj risiko for eksacerbationer.

Til vurdering af symptomer anvendes primært Medical Research Councils (MRC) åndenødsskala eller COPD Assessment Test (CAT). En MRC-score på ≥ 3 eller en CAT-score på ≥ 10 indikerer mange symptomer. CAT anbefales til en mere nuanceret vurdering af symptombyrden. Begge vurderingsinstrumenter kan downloades på www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer.html.

Den bedste prædiktør for eksacerbationer er forekomst af tidligere eksacerbationer [3]. Hvis man har haft én indlæggelse pga. eksacerbation eller to ikke-indlæggelseskrævende eksacerbationer inden for det seneste år, vurderes det, at man har høj risiko for nye eksacerbationer, og man er dermed i gruppe C eller D. Pneumoni er forskellig fra infektiøs eksacerbation i KOL og medtælles ikke.

Inhalationsmedicinsk behandling af KOL

Der findes følgende klasser af inhalationsmedicin til KOL:

- SABA = *short-acting beta2-agonists*

¹ Lungemedicinsk Sektion Medicinsk Enhed Hvidovre Hospital

² Lægerne Lynge Bytorv/KAP-H

³ IRF i Sundhedsstyrelsen

- SAMA = *short-acting muscarinic antagonists (anticholinergics)*
- LABA = *long-acting beta2-agonists*
- LAMA = *long-acting muscarinic antagonists (anticholinergics)*
- ICS = *inhaled corticosteroids* (anbefales kun i kombination med LABA).

Endvidere er der markedsført adskillige kombinationer af LABA + ICS og kombinationer af LAMA + LABA. Tripelbehandling i en inhalator med LAMA + LABA + ICS er netop blevet markedsført i Danmark.

I Tabel 1 er anført første- og andetvalg som vedligeholdelsesbehandling af KOL i forhold til sværhedsgraden bedømt i grupperne A-D. Principperne er i overensstemmelse med den nye KOL-vejledning fra DSAM [4], men adskiller sig fra RADS-vejledningen fra 2016 [5] som følge af ny viden på området.

I alle GOLD-grupper kan der anvendes SABA som p.n.-inhalationsmedicin, enten salbutamol eller terbutalin. Kombinationen SABA + SAMA er generelt ikke indiceret som p.n.-medicin, men kan anvendes til patienter, der trods mange symptomer ikke ønsker fast vedligeholdelsesbehandling.

Både LABA og LAMA forbedrer lungefunktion og selvopfattet helbredsstatus, mindsker dyspnø og reducerer eksacerbationer og hospitalsindlæggelser [2].

LABA

Stoffer i denne gruppe er salmeterol og formoterol, som doseres 2 × dgl., og indacaterol, olodaterol og vilanterol, som doseres 1 × dgl. Stofferne anses at have ligeværdig effekt.

LAMA

LAMA reducerer eksacerbationer i højere grad end LABA, hvorfor de er mere velegnede i GOLD-gruppe C, hvor formålet er eksacerbationsforebyggelse [2]. Stoffer i denne gruppe er tiotropium, umeclidinium og glycopyrronium, som doseres 1 × dgl., og aclidinium, som doseres 2 × dgl.

Tabel 1. Første- og andetvalg som vedligeholdelsesbehandling af KOL.

GOLD-gruppe	Førstevalg	Andetvalg
A	Ingen fast behandling	LABA
B	LABA	LAMA eller LABA + LAMA
C	LAMA	LABA + LAMA
D	LAMA + LABA	LABA + LAMA + ICS

Stofferne anses at have ligeværdig effekt.

LAMA + LABA

Behandling med LAMA + LABA har en større effekt på alle *outcomes* end behandling med enkeltstofferne alene. LAMA + LABA er således naturligt andetvalg, hvis monoterapi ikke har kontrolleret symptomer eller eksacerbationer sufficient [2]. LAMA + LABA har også vist sig at være mere effektiv end LABA + ICS til at kontrollere eksacerbationer [6]. Der er p.t. markedsført fire LABA + LAMA-kombinationer: glycopyrronium + indacaterol, umeclidinium + vilanterol og tiotropium + olodaterol, der doseres 1 × dgl., samt aclidinium + formoterol, som doseres 2 × dgl.

LABA + ICS

ICS som monoterapi har ingen plads i KOL-behandlingen, men LABA + ICS har vist større effekt end LABA alene mht. at forbedre lungefunktion, øge selvopfattet helbredsstatus og mindske eksacerbationer [2]. Behandling med LABA + LAMA anbefales fremfor LABA + ICS pga. bedre effekt. Pga. bivirkningsprofilen ved ICS, især med 40-70% forøget risiko for pneumoni [7] samt en bedre effekt af LABA + LAMA, anbefales LABA + LAMA frem for LABA + ICS ved behov for tostoffbehandling, mens tillæg af ICS generelt kun er indiceret ved behov for tripelterapi.

Astma-KOL-overlap og eosinofili

Det er vigtigt at erkende en evt. astmatisk komponent hos patienten med KOL, da det medfører en ændret behandlingsstrategi med tidlig introduktion af ICS [8]. Der er ikke en enkelt

markør, man i almen praksis kan anvende til at adskille astma fra KOL eller identificere astma-KOL-overlap (ACOS). Typisk for astma er tidlig debut af symptomer, familær disposition til astma og/eller allergi, stor dag til dag-variabilitet i symptomer, natlige symptomer, variabilitet i lungefunktion og reversibilitet for beta2-agonist. Typisk for KOL er sen debut af symptomer (> 40 år), vedvarende symptomer, som forværres ved anstrengelse, relevant stor rygeanamnese, permanent obstruktion med FEV1/FVC < 0,70 og beskedent reversibilitet. Manglende reversibilitet og reversibilitet > 200 ml ses ved både astma og KOL, men reversibilitet > 400 ml giver stor sandsynlighed for tilstedeværelse af astma. Ved tvivl om diagnosen bør man henvise til speciallægeambulatorium med henblik på supplerende diagnostik: udvidet lungefunktionsmåling, farmakologisk provokationstest, måling af nitrogenoxid i udåndingsluft og CT-billediagnostik. Hvis der er mistanke om astma, bør en lav-moderat dosis ICS være basisbehandling suppleret med LABA og evt. LAMA [7]. Prævalensen af ACOS er højst usikker, men i en dansk population af nydiagnosticerede patienter med KOL i primærsektoren fandt man astma-features hos 6-27%, afhængig af ACOS-definitionen [9].

Post hoc-analyse af flere studier har vist en større eksacerbationsforebyggende effekt af ICS hos patienter med højt blodeosinofiltal. I et ICS-seponeringsstudie fandt man signifikant forøget risiko for eksacerbationer ved seponering af ICS hos patienter med eosinofili > 4% eller $0,3 \times 10^9$ celler/l

[10]. I modsætning hertil fandt man i en sammenligning af LABA + LAMA med LABA + ICS ingen subgrupper baseret på eosinofilniveau, hvor ICS-kombinationen var mere effektiv til at forebygge eksacerbationer end LABA + LAMA [11]. Det er således svært at drage entydige konklusioner, men man må indtil videre anbefale, at en lav-moderat dosis ICS er en del af den eksacerbationsforebyggende behandling, hvis der er flere astmafeatures og/eller eosinofili > 4% eller $0,3 \times 10^9$ celler/l.

Valg af præparat og device

Pulverinhalatorer er generelt velegnede til hovedparten af patienterne og er mere udbredt i Danmark end inhalationsaerosoler. Enkelte patienter kan have præference for inhalationsaerosol, og der kan være patienter, som ikke kan suge tilstrækkelig kraftigt til at kunne inhalere fra en pulverinhalator. Til disse patienter kan man anvende en inhalationsspray, evt. i kombination med en *spacer* (se udvalget på www.pro.medicin.dk) eller en *soft mist inhaler* (Respimat). Generelt er det afgørende at sikre, at patienten har en god inhalationsteknik med det *device*, som patienten anvender, og det er derfor hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige *devices* som muligt. Når man udstyrer patienten med et nyt *device*, bør man kontrollere inhalationsteknikken via et demonstrations-*device* eller bede udleverende apotek om at instruere i inhalationsteknikken ved at notere »TPI« (tjek på inhalationen) på recepten. Denne skal i så fald sendes til et navngivet apotek og ikke til receptserveren. Der er ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem inhalations-*devices* eller mellem præparater, som doseres 1 eller $2 \times$ dgl., så det anbefales, at man anvender billigste præparat. En oversigt over det komplekse præparat- og inhalations-*device*-marked kan downloades på https://www.sundhed.dk/content/cms/65/95865_oversigt-inhalatorer-20170828.pdf

Anden behandling

Den vigtigste årsag til KOL i Danmark er tobaksrygning, som er skyld i ca. 85% af alle sygdomstilfælde. Den vigtigste behandling af KOL og det eneste, der forebygger progression af sygdom, er rygestop. Alle patienter med KOL, som fortsat ryger, bør tilbydes rygestopvejledning og farmakologisk behandling med nikotinsubstitution, vareniclin eller bupropion [5].

Influenzavaccination reducerer influenza-relaterede eksacerbationer og mortalitet og anvendes i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger [12]. Til patienter > 65 år med KOL eller med FEV1 < 40% anbefales pneumokokvaccination med både 13-valent og 23-valent vaccine pga. teoretisk additiv effekt. Der gives klausuleret tilskud til 13-valent vaccine. Se vejledning fra Statens Serum Institut [13] samt DSAM's KOL-vejledning [4].

Patienter med eksacerbationer trods maks. inhalationsmedicinsk behandling bør henvises til lungemedicinsk speciallæge til vurdering, herunder af indikation for og evt. opstart af behandling med PDE4-hæmmer (roflumilast) eller fast lavdoseret makrolid (azithromycin) [2]. Disse behandlinger bør ikke opstartes i almen praksis.

Guide til KOL-step-up og -step-down

1. Patienter med få symptomer og uden eksacerbationer kan behandles med SABA som behovsmedicinering. Nogle patienter har vænnet sig til at have symptomer og føler ikke behov for medicin, men vil alligevel have gavn af at gå til næste trin i behandlingen.
2. Fast bronkodilaterende behandling med et stof. Som symptombehandling er førstevalget LABA, som generelt er billigere og lige så effektivt som LAMA. Ved behov for eksacerbationsforebyggelse startes med LAMA.
3. Hvis der på enkeltstofbehandling er bivirkninger, kan man forsøge at skifte fra LABA til LAMA eller om-

vendt. Ved utilstrækkelig symptom- eller eksacerbationskontrol skiftes enkeltstofbehandling ud med kombinationsbehandling med LABA + LAMA.

4. Hvis der på LABA + LAMA fortsat er eksacerbationer, tillægges ICS. KOL-dosering af ICS vil være budesonid 320-400 µg × 2, fluticasonpropionat 250 µg × 2, fluticasonfu-roat 92 µg × 1 eller beclometason 200 µg × 2 [5]. Lavere dosis kan anvendes, hvis ICS gives pga. en astmakomponent, som kan kontrolleres på en lavere ICS-dosering [8]. Ved behov for tripelbehandling kan man på nuværende tidspunkt vælge enten ICS + LABA samt en LAMA, eller LABA + LAMA samt en ICS. Sidstnævnte indebærer mulighed for at reducere ICS-dosis uafhængigt af LAMA + LABA-dosering, men begrænser til gengæld udvalget af ICS-præparater.
5. Hos stabile patienter på tripelbehandling kan forsøges seponering af ICS, hvis der ikke er tegn på astma eller blodeosinofili, jf. tidligere. Forekomst af pneumoni øger indikationen for at forsøge ICS-seponering. Der er ikke etableret konsensus, om man skal seponere forudgået af dosisreduktion eller blot ophøre med behandlingen. Der findes dog forslag til algoritme for ICS-reduktion og -seponering [15]. Der anbefales tæt kontrol med lungefunktion og klinisk vurdering fx 2-3 mdr. efter reduktion eller seponering [15].

KOL-eksacerbationer

Den gældende definition af en KOL-eksacerbation afspejler vores manglende viden om de inflammatoriske processer, der udspiller sig under en eksacerbation, og en heterogenitet i symptomer, som ikke tillader en mere præcis definition fx baseret på biomarkører. Aktuelt defineres en KOL-eksacerbation som en akut forværring af de respiratoriske symptomer (åndenød, hoste og ekspektoration), som nødvendiggør en supplerende behandling [2].

Definition af såvel tilstand som sværhedsgrad er baseret på behandlerens og evt. patientens subjektive vurdering af behovet for behandling. Sværhedsgraden inddeles i tre kategorier:

- Mild forværring: behov for supplerende behandling med korttidsvirkende bronkodilatorer
- Moderat forværring: behov for systemisk steroid og/eller antibiotikakur
- Svær forværring: behov for indlæggelse/skadestuekontakt eller ledsagende vejrtrækningsvigt.

Den farmakologiske behandling af KOL-eksacerbationen består af tre elementer: bronkodilatorer, systemisk steroid og antibiotika. Hertil kommer ilttilskud, hvis tilstanden er ledsaget af et hypoksisk respirationsvigt.

Bronkodilatorer

Hvis eksacerbationen håndteres hjemme, kan patienten bruge sin vanlige p.n.-bronkodilator hyppigere, fx initialt 1-2 inhalationer hver time og herefter med aftagende hyppighed. Både pulverinhalator, spray evt. med spacer og nebulisator kan anvendes, men det kan være en god idé at tjekke, at patienten også ved en forværring har sugekraft til at bruge en pulverinhalator. Under indlæggelse vil man typisk anvende en kombination af SABA + SAMA via nebulisator, uagtet at der ikke er evidens for hverken tillæg af SAMA, eller at nebulisatoren er at foretrække frem for spray og spacer.

Systemisk steroid

Der er god evidens for, at systemisk steroid til både moderate og svære eksacerbationer reducerer risiko for behandlingssvigt, giver en hurtigere forbedring i lungefunktion og afkorter indlæggelsesvarigheden [16]. Pga. de mange bivirkninger ved såvel den enkelte prednisolonkur som ved akkumulerede høje doser af prednisolon hos patienter med hyppige eksacerbationer er så kort kur som muligt at foretrække. Der er evidens for, at fem

dages behandling med 40 mg prednisolon dagligt er lige så effektivt som 14 dages behandling, og det medfører færre bivirkninger [16, 17]. På den baggrund anbefales 37,5 mg prednisolon dagligt i fem dage som standardbehandling af en KOL-eksacerbation [4].

Antibiotika

Ikke alle eksacerbationer skal behandles med antibiotika. Antibiotika-behandling har primært vist effekt ved de svære eksacerbationer og især ved ledsagende vejrtrækningsvigt og behov for ventilatorisk støtte. Moderate eksacerbationer behandlet i almen praksis bør dog også behandles med antibiotika, hvis der er øget purulens af ekspektorat, og der samtidig er øget sputumvolumen og/eller øget åndenød. Der er ikke studier, der belyser effekten af antibiotika på baggrund af forhøjede infektionsparametre, men post hoc-analyser indikerer øget risiko for behandlingssvigt, hvis antibiotika undlades ved eksacerbation med CRP > 40-50 mg/l. Førstevalget er amoxicillin 750 mg x 3 dgl. i fem dage [4, 18]. Ved penicillinallergi kan anvendes doxycyklin i alt fem dage (200 mg første dag efterfulgt af 100 mg dagligt de næste fire dage). Amoxicillin med clavulansyre har tidligere været meget anvendt, men bør bruges mere selektivt efter resistensbestemmelse pga. risiko for resistensudvikling. Det samme gælder moxifloxacin. Makrolider er generelt ikke indiceret til behandling af KOL-eksacerbationer.

Patienten bør i dagene efter påbegyndt behandling for eksacerbation følges tæt, og såfremt hjemmebehandling ikke har forbedret tilstanden inden for få dage, bør indlæggelse overvejes [19].

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Eivind Frausing Hansen, Eivind.Frausing.Hansen@regionh.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk

Ny national rekommandationsliste for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent

IRF i Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med en række specialister i almen medicin og lungesygdomme udarbejdet en ny national rekommandationsliste (NRL) med tilhørende baggrundsnotat for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent. Denne forventes publiceret i udgangen af september 2017. Hvor den ovenstående artikel gennemgår den medicinske behandling af KOL er formålet med NRL at støtte læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe. NRL er ikke en behandlingsvejledning, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af et lægemiddel inden for en given lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe. Lægemidlers pris eller tilskudsstatus indgår ikke i vurderingen.

Udarbejdelsen af NRL bygger på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidlernes effekt, bivirkninger og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer.

NRL for lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer følgende lægemidler: korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation og peroral behandling (SABA), korttidsvirkende antikolinergika til inhalation (SAMA), kombinationen af SABA/SAMA til inhalation i samme device, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation (LABA), langtidsvirkende antikolinergika til inhalation (LAMA), kombinationen af LABA/LAMA til inhalation i samme device og glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende β 2-agonist til inhalation (ICS/LABA).

Læs mere om NRL på www.irf.dk under fanen »Rekommandationsliste«.

Referencer

1. Inhalationsmedicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom. Rationel Farmakoterapi, 2014. http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2014/inhalationsmedicinsk-behandling-af-8232kronisk-obstruktiv-lungesygdome.htm
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Kan hentes på: <http://goldcopd.org>
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
4. KOL-vejledning. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2017. <http://vejledninger.dsam.dk/kol/>
5. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin (RADS), 2016. <http://www.regioner.dk/media/1888/kolsamlet.pdf>
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.
7. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Medicines Agency, Assessment report, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002348/WC500210555.pdf
8. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015. Kan hentes på: <http://goldcopd.org>
9. Baarnes CB, Kjeldgaard P, Nielsen M, et al. Identifying possible asthma-COPD overlap syndrome in patients with a new diagnosis of COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 16084.
10. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390-8.
11. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1189-97.
12. Influenzavaccination: Information til læger og andet sundhedspersonale. Sundhedsstyrelsen, 2016. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/vaccinationer/influenzavaccination/information-til-laeger-og-andet-sundhedspersonale>
13. Pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Statens Serum Institut, 2014. <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Vaccination/Risikogrupper/Pneumokokvaccination%20uden%20for%20brnevaccinationsprogrammet%20i%20Danmark%20v15%202.ashx>
14. National klinisk retningslinje: Rehabilitering af KOL-patienter. Sundhedsstyrelsen, 2014. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2014/national-klinisk-retningslinje-rehabilitering-af-kol-patienter>
15. Kaplan AG. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int J COPD* 2015; 10: 2535-48.
16. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288. DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.
17. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.
18. Behandlingsvejledning for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika i almen praksis. Nedre luftvejsinfektioner. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin (RADS), 2016. <http://rads.dk/media/3995/beh-antibiotika-lrti-quick-guide-267963.pdf>
19. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL. Sundhedsstyrelsen, 2017. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/8365DCEC9BB240A0BD6387A81CBDBB49.ashx>