

Antibiotikabehandling vid KOL- exacerbationer på VC Kungshögen

Skriver vi ut antibiotika med rätt indikation?

Följer vi Läkemedelsverkets och Region Kronobergs
rekommendationer?

Melinda Császár, ST-läkare, Vårdcentralen Kungshögen

melinda.csaszar@kronoberg.se

Handledare: Viveca Ritsinger, specialistläkare
Medicinkliniken i Ljungby, med.dr
FoU Kronoberg

Sammanfattning

Bakgrund: KOL är en progressiv sjukdom och karakteriseras av en kroniskt-, förlöpande inflammatorisk process i luftvägarna med akuta exacerbationer i varierande frekvens. Exacerbationer ska alltid behandlas men behandlingen kan se olika ut utifrån sjukdomsbild, anamnes och kliniskt fynd. En av behandlingarna är antibiotika men detta bör skrivas ut på rätt indikation.

Syfte: Huvudsyftet är att undersöka om patienter med misstänkt KOL-exacerbation på Vårdcentralen Kungshögen förskrivs antibiotika på rätt indikation. Följs Läkemedelsverkets, Region Kronobergs och GOLD:s rekommendationer? I hur stor utsträckning förskrivs antibiotika enligt riktlinjer? Hur skiljer sig förskrivningen på vårdcentralen Kungshögen jämfört med den nationella förskrivningen?

Material och metod: Projektet genomförs som en retrospektiv deskriptiv journalstudie på Vårdcentralen Kungshögen i Ljungby. Studiepopulationen består konsekutivt av samtliga individer som har sökt Vårdcentralen Kungshögen och erhållit antibiotikabehandling för en misstänkt KOL-exacerbation under tidsperioden 2018-01-01–2021-01-01. Uppgifterna tas fram från Medrave. Indikation för antibiotikaförskrivning granskas i patienternas journaler där informationen delas upp i korrekta- och icke korrekta indikationer.

Resultat: Sammantaget 169 individer togs fram från Medrave under tidsperioden 2018-01-01–2021-01-01, där 64 patienter exkluderades på grund av dödsfall eller vårdval. Totalt granskades 105 individers journaler granskades, av dem fick 34 antibiotikabehandling i samband med en KOL-exacerbation. Under aktuell tidsperiod totalt behandlades 66 exacerbationer på Vårdcentralen Kungshögen, 78 % (n=52) av dessa behandlades med antibiotika. Av de 52 antibiotikabehandlade KOL-exacerbationer fick 31 % (n=16) utskrivet antibiotika med korrekt indikation.

Slutsats: Huvudfyndet i denna studie är att antibiotika förskrivs för ofta utan rätt indikation till patienter med misstänkt KOL-exacerbation. Detta trots att det finns både lokala och nationella riktlinjer i Region Kronoberg för när ska förskrivas antibiotika i samband med en KOL-exacerbation. Ökad kunskap behövs för att förbättra följsamheten till aktuella riktlinjer.

Innehåll

Introduktion	3
KOL exacerbationer.....	3
Behandling av akuta exacerbationer.....	4
Akuta exacerbationer – behandling i primärvården.....	5
Behandling av akuta exacerbationer av KOL på vårdcentral/ akutmottagning.....	5
Syfte	6
Material och metod.....	7
Studiepopulation/urval	7
Datainsamling.....	7
Etik.....	7
Resultat.....	9
Diskussion	11
Styrkor och svagheter.....	11
Referenser.....	13

Introduktion

Ungefär 400 000 – 700 000 personer har kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) i Sverige men andelen av befolkningen ökar (1). Prevalensen är högre bland kvinnor och personer i socio-ekonomiskt utsatta grupper. Cirka 3000 personer dör av kroniskt obstruktiv lungsjukdom årligen i Sverige (2). Under 2019 avled cirka 27 personer av 100 000 invånare i KOL (3).

KOL är en progressiv sjukdom och karakteriseras av en kroniskt-, förlöpande inflammatorisk process i luftvägarna med akuta exacerbationer i varierande frekvens. Akuta exacerbationer har en stor betydelse för morbiditet och mortalitet, upprepade exacerbationer innebär en ökad risk för kraftig försämring och tidigare död (4).

KOL exacerbationer

Akuta exacerbationer är vanligare hos patienter som redan har en svår KOL men kan förekomma vid alla svårighetsgrader av sjukdomen. Vissa patienter är mer benägna att utveckla exacerbationer än andra och man ser en ökad frekvens hos de som har redan haft en eller flera exacerbationer under det gångna året eller åren. Därför är förebyggande åtgärder vid KOL en viktig del av behandlingen (5).

Akuta exacerbationer orsakas i 2/3 av fallen av en infektion (viral eller bakteriell) och 1/3 orsakas av luftföroreningar, miljö- och meteorologiska effekter eller komorbiditeter. De mest förekommande bakteriella agens är *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* och *Pseudomonas aeruginosa* (5). Exacerbationerna karakteriseras av akut försämring av habitualtillståndet, dyspné, hosta och mukopurulent eller purulent sputum samt ökad mängd slem. Utifrån sjukdomsbilden delas exacerbationerna upp i lindriga-medelsvåra, svåra och livshotande exacerbationer (6).

Lindriga och medelsvåra exacerbationer karakteriseras av obetydlig eller lindrig allmänpåverkan med lindrig eller besvärande andnöd och saturation på luft under 90 %. Vid svåra exacerbationer ser man en tydlig allmänpåverkan, cyanos eller andnöd i vila och en saturation under 90 %. Patienter

som redan har en livshotande försämring karakteriseras av andfäddhet, hypoxi, hyperkapni, konfusion eller koma och kräver sjukhusvård (6).

Behandling av akuta exacerbationer

Exacerbationer ska alltid behandlas men behandlingen kan se olika ut utifrån sjukdomsbild, anamnes och kliniska fynd. Det finns flera undersökningsmetoder som kan hjälpa till vid val av behandling, som klinisk undersökning, C- reaktivt protein (CRP), saturationsmätning, blodgasanalys, röntgen etc.

Behandlingen kan bestå av bronkvidgande medel, per orala kortikosteroider, antibiotika, oxygen och non-invasiv ventilation (2). Oavsett vilken behandling man väljer, är målet att förebygga de negativa effekterna av exacerbationer och att minska antalet exacerbationer. Internationella riktlinjer från Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD) rekommenderar att lindriga exacerbationer ska behandlas med kortverkande bronkvidgande, medelsvåra och svåra behandlas med kort verkande bronkvidgande plus peroral kortikosteroider och-/eller antibiotika. De livshotande exacerbationerna kräver oftast sjukhusvård, inläggning med andningsstöd som non-invasiv ventilation eller intubation (7). Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer beskriver samma behandlingsmöjligheter som ovan (6).

C reaktive protein (CRP) är en lättillgänglig och snabb analys som ofta används i primärvården som ett beslutsstöd för att identifiera infektionssjukdomar och inflammatoriska tillstånd. CRP-värden kan förstärka misstanken om en viral eller bakteriell infektion, det kan minska förskrivningen av antibiotika och därmed minska risken för utveckling av antibiotikaresistens (8). CRP har dock sammantaget ett mindre värde för diagnostiken men kan vara vägledande. Ett högt CRP värde talar snarare för en signifikant infektion som till exempel pneumoni än exacerbation (4). I en studie av handläggning av KOL-exacerbationer tyder ett CRP-värde under 20 mg/L inte på en bakteriell infektion och antibiotika är sällan indicerat. CRP 20–40 mg/L tillsammans med purulent sputum talar för en bakteriell genes och vid CRP över 40 mg/L finns stark misstanke om bakteriell infektion och antibiotikabehandling övervägs (9).

Akuta exacerbationer – behandling i primärvården

I primärvården behandlar man ofta de lindriga-medelsvåra och svåra exacerbationerna. Behandlingen baseras alltid på patientens allmäntillstånd, undersökningsfynd och eventuell CRP analys samt syresättning. Patienter med KOL bör informeras i förväg om eventuella exacerbationer och de ska prioriteras vid dessa tillstånd.

Behandling av akuta exacerbationer av KOL på vårdcentral/akutmottagning

Tabell I. Behandlingsrekommendationer vid KOL-exacerbationer på vårdcentral. Tabell hämtad från Läkemedelsverkets hemsida, Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)- behandlingsrekommendation

Läkemedel	Rekommendation
Salbutamol och/eller ipratropium givet som inhalation	Salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg administrerat med nebulisator. Upprepa behandlingen efter 30–45 minuter om otillfredsställande effekt. Alternativt kan inhalation av spray via inhalationskammare ges med 4–10 puffar beta-2-stimulerare och/eller ipratropium var 20:e minut under sammanlagt en timme.
Oxygen 1–2 liter/min	Titrerad oxygenbehandling med mål 88–92 % i saturation. Det är viktigt att beakta risken för koldioxidretention (hyperkapni).
Prednisolon	30–40 mg peroralt dagligen i fem dagar utom vid lindriga exacerbationer.
Antibiotika: • i första hand amoxicillin eller doxycyklin • i andra hand amoxicillin/klavulansyra, trimetoprim/sulfonamid eller ciprofloxacin. Ovanstående andrahandsalternativ avser då man av annat skäl än behandlingssvikt inte kan använda något av förstahandsalternativen. • Vid behandlingssvikt ska val av antibiotika om möjligt ske med ledning av odlingssvar.	Insätts vid purulenta sputa. Sputumodling bör om möjligt tas innan insättande av antibiotika. Upprepade exacerbationer och terapissvikt stärker indikationen för sputumodling.
Om patienten försämras: akut inläggning.	

Kortverkande bronkvidgande medel som till exempel salbutamol är alltid förstahandsval vid behandling av exacerbationer. Detta lindrar de akuta symtomen som andfåddhet och väsande andning och bör vara tillgängligt på alla vårdcentraler (10).

Perorala kortikosteroider har en stor betydelse vid behandlingen av KOL-exacerbationer. En kortare behandling med perorala kortikosteroider kan minska längden på en exacerbation och risken för sjukhusinläggningar (11). Jämfört med placebo kan kortikosteroider i samband med en akut exacerbation av KOL snabbt förbättra flödet i luftvägarna och till följd förbättra andfåddheten

(12). Rekommenderad dos är 30-40 mg per dag i fem dagar (6). Läkemedelsverket rekommenderar insättning av antibiotikabehandling vid KOL-exacerbationer i samband med purulent sputa, ökad mängd av upphostningar och/eller dyspné samt hos patienter som kräver invasiv eller icke-invasiv mekanisk ventilation (6) vilket även stöds av GOLD's riktlinjer (7). Region Kronobergs riktlinjer baseras på de nationella och internationella rekommendationerna (13).

Förstahandsvalet av antibiotika i samband med en KOL-exacerbation är Amoxicillin och Doxycyklin men dessa bör förskrivas på rätt indikation. Dessa preparat har god effekt mot pneumokocker, de flesta H. Influenzae stammar och, förutom amoxicillin, även mot M. catarrhalis (4). Det finns studier som pekar på att antibiotika ofta skrivs ut i samband med en akut exacerbation utan att se tydliga tecken på en bakteriell infektion (14).

Antibiotikaförskrivning och antibiotikaresistens är ett stort globalt problem (15). Folkhälso-myndighetens statistik kring antibiotikaförskrivning i primärvården pekar på att trots begränsad effekt av antibiotika vid akut bronkit hos KOL patienter ser man att förskrivarna är mer liberala med luftvägsantibiotika till patienter med KOL (16). Akut bronkit är en vanlig förekommande sjukdom med akut inflammation i bronkerna som karakteriseras av akut insättande torr eller slemmig hosta med eller utan feber. Patienten är oftast opåverkad och lungfunktionen försämras inte. Vid en akut exacerbation hos KOL patienter ses utöver hosta och eventuellt feber en tydlig påverkan av allmäntillståndet och vid varje exacerbation försämras även lungkapaciteten (17).

Syfte

Huvudsyftet med denna studie är att undersöka om patienter med misstänkt KOL-exacerbation på Vårdcentralen Kungshögen förskrivs antibiotika på rätt indikation. Följs Läkemedelsverkets, Region Kronobergs och GOLD:s rekommendationer?

Delfrågeställningar:

- I hur stor utsträckning förskrivs antibiotika enligt riktlinjer?
- Hur skiljer sig förskrivningen på vårdcentralen Kungshögen jämfört med den nationella förskrivningen?

Material och metod

Projektet genomfördes som en retrospektiv deskriptiv journalstudie på Vårdcentralen Kungshögen i Ljungby.

Studiepopulation/urval

Studiepopulationen består konsekutivt av samtliga individer som har sökt Vårdcentralen Kungshögen och erhållit antibiotikabehandling för en misstänkt KOL-exacerbation under tidsperioden 2018.01.01-2021.01.01. Populationen består av 169 individer. Inklusionskriterier var KOL diagnos och erhållit recept på antibiotika i samband med en akut luftvägsinfektion. Alla patienter med diagnos akut bronkit och kronisk bronkit exkluderades.

Datainsamling

Patienter som erhöll diagnosen Kronisk obstruktiv lungsjukdom (ICD. J44), KOL med akut nedre luftvägsinfektion (ICD.J440), KOL med akut exacerbation (ICD.J441) och KOL ospecificerad (ICD.J449) under ovannämnd tidpunkt togs fram från Medrave. Totalt 169 individer erhöll de ovannämnda diagnoserna. Av dessa exkluderas 64 patienter, 31 hade avlidit och 33 listat om sig till en annan vårdcentral. Totalt 105 individer kvarstod i denna studie.

Därefter granskades journaler i journalsystemet Cambio Cosmic. Journaler med fokus på indikation för förskrivet antibiotikum till patienter med KOL. Alla insamlade data samlades avidentifierat i ett protokoll i en databasfil i Excel, och delades upp i ”korrekta indikationer” och ”icke korrekta indikationer” (baserat på ovan nämnda riktlinjer) för respektive antibiotika. Korrekta indikationer var patienter med diagnos KOL som söker för purulent sputum, ökad mängd upphostningar och/eller andnöd. Icke korrekta indikationer var avsaknad av purulent sputum. Sortering till vardera gruppen skedde strikt efter de regionala och nationella riktlinjerna för antibiotikabehandling vid KOL-exacerbationer.

Etik

Studien gjordes i syfte att öka kunskap om behandling av akuta KOL-exacerbationer och med syftet av att belysa huruvida antibiotikaförskrivning har rätt indikation. Verksamhetschefen på VC Kungshögen gav skriftligen sitt godkännande till projektarbetet och utlämnande av sekretessbelagd

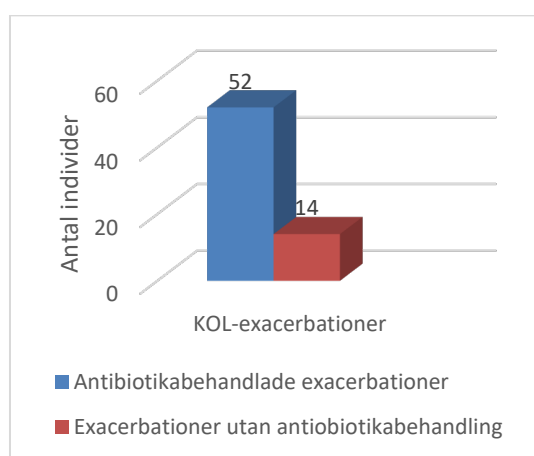
information. Ett patientregister upprättades som endast studieansvarig hade tillgång till. Registret anmäldes för godkännande enligt dataskyddsförordningen av Region Kronobergs dataskyddsombud. All inhämtade data avidentifierades och var endast tillgänglig för projektansvarig. En populärvetenskaplig sammanfattning av projektplanen skickades till FoU Kronoberg för diarieföring och erhållande av diarienummer. I samband med journalgranskning har diarienumret angivits som ett avtryck i journalen. Att läsa i patientjournaler innebär ett integritetsintrång men utan detta skulle det vara omöjligt att få svar på indikationen för antibiotikaförskrivning i samband med ovannämnd sjukdom. Därför överväger nyttan med studien riskerna med journalgranskningen. Då studien innebar en kvalitetskontroll av verksamheten och var designad som en journalstudie bedömdes ansökan om etiktillstånd från etikprövningsmyndigheten ej indicerad.

Resultat

Sammanlagt 169 individer togs fram från Medrave under tidsperioden 2018.01.01-2021.01.01 med diagnoser KOL, KOL med akut exacerbation, KOL med akut nedre luftvägsinfektion och KOL ospecificerad. Av dessa 64 exkluderades på grund av dödsfall (n=31) och annat vårdval (n=33).

Av 105 individer har 34 fått utskrivet antibiotika i samband med en misstänkt KOL-exacerbation. Några av dessa individer har haft flera exacerbationer därför undersöktes antalet av exacerbationer som behandlades på Vårdcentralen Kungshögen.

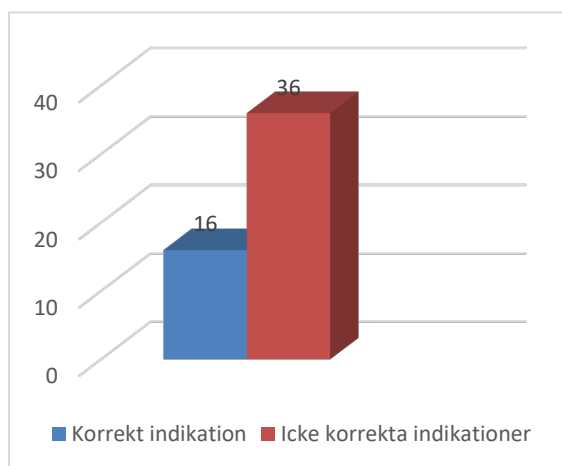
Under tidsperioden 2018-01-01 – 2021-01-01 behandlades 66 misstänkta KOL-exacerbationer på Vårdcentralen Kungshögen, av dessa behandlades 52 exacerbationer med antibiotika, dvs. 78 % av exacerbationerna. (Figur 1).



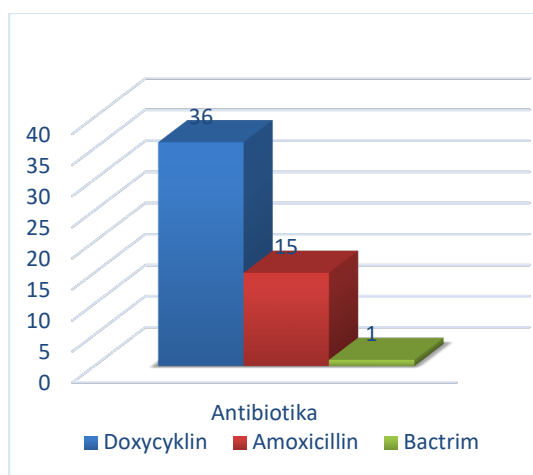
Figur 1. KOL exacerbationer uppdelade på antibiotikabehandlade KOL-exacerbationer (52) och icke antibiotikabehandlade exacerbationer (14)

Exacerbationerna som behandlades med antibiotika delades upp i korrekta- och icke korrekta indikationer. Korrekta indikationer är purulent sputa, ökad mängd av upphostningar och/eller andnöd. Icke korrekta är allt där man saknar purulent sputum. Av de 52 individer som erhållit recept på antibiotika i samband med en misstänkt KOL-exacerbation fick 31 % (n=16) antibiotika på rätt indikation, 69 % (n=36) av fallen fick behandling utan korrekt indikation, dvs utan uppgifter om purulent sputum i journalen (Figur 2). Även förskrivna antibiotikasort i samband med exacerbationerna analyserades. Under denna tidsperioden behandlades exacerbationerna med

Amoxicillin i 28 % (n=15) av fallen, Doxycyklin i 69 % (n=36) och i endast ett fall hittades en annan antibiotika, Bactrim. (Figur 3).



Figur 2. Antibiotikabehandlade exacerbationer uppdelat på korrekta och ickekorrekta indikationer



Figur 3. Uppdelning av antibiotikasort som skrevs ut i samband med exacerbationen

Diskussion

Det huvudsakliga fyndet i denna retrospektiva journalstudie är att patienterna med misstänkt KOL-exacerbation erhåller ofta recept på antibiotika utan rätt indikation. Det framkommer också att lokala och nationella riktlinjer inte följs av förskrivarna.

En stor andel av patienter med KOL behandlas och följs upp i primärvården och så även i samband med akuta exacerbationer.

Bland patienterna finns en stor oro och rädsla när de söker för en misstänkt KOL-exacerbation (18). Eftersom huvudsymtomen är hosta och andfäddhet finns också en osäkerhet kring behandlingen. Den största andelen av förskrivna antibiotika är kopplad till luftvägsinfektioner, upp till 6 recept per 1000 invånare förskrevs i samband med en luftvägsinfektion i januari månad 2020 jämfört med cirka 4,7 recept per 1000 invånare i samband med en urinvägsinfektion enligt folkhälsomyndighetens kvartalsrapport (19). Detta leder till överbehandling med biverkningsrisk för den enskilde patienten, ökad kostnad samt även risk för fler resistensutvecklingar där antibiotikaresistensen är ett stort globalt problem (15). Cirka 33 000 dödsfall orsakades av multiresistenta bakterier i Europa under 2015 (20). I Sverige samarbetar flera myndigheter för att förebygga antibiotikaresistensen på lokal, nationell och internationell nivå (21).

Endast en tredjedel av patienterna med akut KOL- exacerbation som söker på vårdcentral får antibiotika förskrivet på rätt indikation. Andra studier (22) har visat liknande siffror kring antibiotikaförskrivning vid KOL-exacerbationer. Med tanke på studiens resultat finns det behov av att aktivt arbeta med att sprida kunskap om regionala och nationella föreskrifter vad gäller korrekta indikation för antibiotikaförskrivning i samband med en misstänkt KOL- exacerbation.

Styrkor och svagheter

Tidsperioden valdes då den ligger nära nutiden och en rimlig tid för att möjliggöra ett adekvat och representativt urval. Det medfördes också att antalet journaler visserligen var begränsat med att dessa kunde granskas noggrant. För att öka chansen att hitta alla individer med akut KOL-exacerbation granskades journaler med relaterade ICD-10 koder; Kronisk obstruktiv lungsjukdom

J44, KOL med akut nedre luftvägsinfektion J440, KOL med akut exacerbation J441 och KOL ospecificerad J449.

En av delfrågeställningarna i studien innebär att jämföra resultatet med de nationella siffrorna. Ingen statistik kring antibiotikaförskrivning i samband med KOL-exacerbation har hittats varför delfrågeställningen inte kan besvaras i denna studie.

Referenser

1. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL- Stöd för styrning och ledning*. [Online] december 2020. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf>.
2. Läkemedelsverket. *Läkemedelsbehandling vid KOL-behandlingsrekommendation*. [Online] November 2014. [Citat: den 22 Mars 2021.] <https://www.lakemedelsverket.se/48d902/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/presentationer-och-bilagor/pp-kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol.pdf>.
3. *Statistikdatabas för dödsorsaker*. Socialstyrelsen. [Online] den 3 Juni 2020. https://sdb.socialstyrelsen.se/if_dor/resultat.aspx.
4. Läkemedelsverket. *Läkemedelsbehandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)*. [Online] den 16 Oktober 2015. <https://www.lakemedelsinfo.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdocument/bakgrundsdocumentation-kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol.pdf>.
5. Larsson, Kjell (2013). *KOL i primärvården*. Lund: Studentlitteratur.
6. Läkemedelsverket. *Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)- behandlingsrekommendation*. [Online] den 16 Oktober 2015. <https://www.lakemedelsverket.se/48d8f2/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol.pdf>.
7. GOLD. *Pocket guide to diagnosis, management, and prevention*. 2020 Report. [Online] 2020. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf.
8. Pavord, Jan D, o.a. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, Vol. 11, Pages 21-30.
9. Butler, Christopher C, o.a. C-Reactive Protein Testning to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. 2019, Vol. 381, 2.
10. Moore, David. Management of COPD exacerbations: pharmacotherapeutics of medications. *British Journal of Nursing*. 2020, Vol. 19, 13.

11. Wedzicha, Jadwiga A., Singh, Richa och Mackay, Alex. Acute COPD Exacerbations. *Clin Chest Med.* Mars, 2014, Vol. 35, Pages 157-163.
12. Roede, Berendina M, o.a. Antibiotics and steroids for exacerbations of COPD in primary care: compliance with Dutch guidelines. *Br J Gen Pract.* September, 2006, Vol. 56, 530.
13. Bergenholz, Mari. Region Kronoberg. *KOL- Exacerbation av kronisk bronkit/KOL i öppenvård.* [Online] Maj 2018. <http://dokpub.regionkronoberg.se/OpenDoc.aspx?Id=43792>.
14. Bathoorn, Eric, o.a. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Januari, 2017, Vol. 12, Pages 285-289.
15. Folkhälsomyndigheten. *Global konsultation om stärkt övervakning av antibiotikaresistens.* [Online] den 9 November 2020. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/november/global-konsultation-om-starkt-overvakning-av-antibiotikaresistens/>.
16. Ternhag, Anders, o.a. Folkhälsomyndigheten. *Antibiotikaförskrivning i relation till sociodemografiska faktorer, komorbiditet och tillgänglighet till primärvård.* [Online] 2014. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/8d5cf38e29554602924126b2f6576d1b/antibiotikaforskrivning-i-relation-till-sociodemografiska-faktorer.pdf>.
17. Nordenson, Anita. *Internetmedicin. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), akut exacerbation.* [Online] Februari 2021. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/infektion/kronisk-bronkit-och-kol-akut-exacerbation/>.
18. Djärf, Alexandra och Johansson, Fanny. [Online] 2017. [Citat: den 11 05 2021.] <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1164073/FULLTEXT02.pdf>.
19. Folkhälsomyndigheten. Folkhälsomyndigheten. [Online] den 15 04 2020. [Citat: den 11 05 2021.] <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/antibiotikastatistik/kvartalsrapporter/2020-antibiotikastatistik---visa-kvartalsrapporter/kvartalsstatistik-antibiotikaforsaljning-1-2020.pdf>.
20. Cederberg, Jesper. Antibiotikaresistens bakom 33000 dödsfall i Europa under ett år. u.o. : *Läkartidningen*, 2018.
21. Folkhälsomyndigheten. [Online] den 22 Februari 2021. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/>.
22. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit. López-Campos, Jose Luis, o.a. 10, u.o. : *PLoS ONE*, 2015.