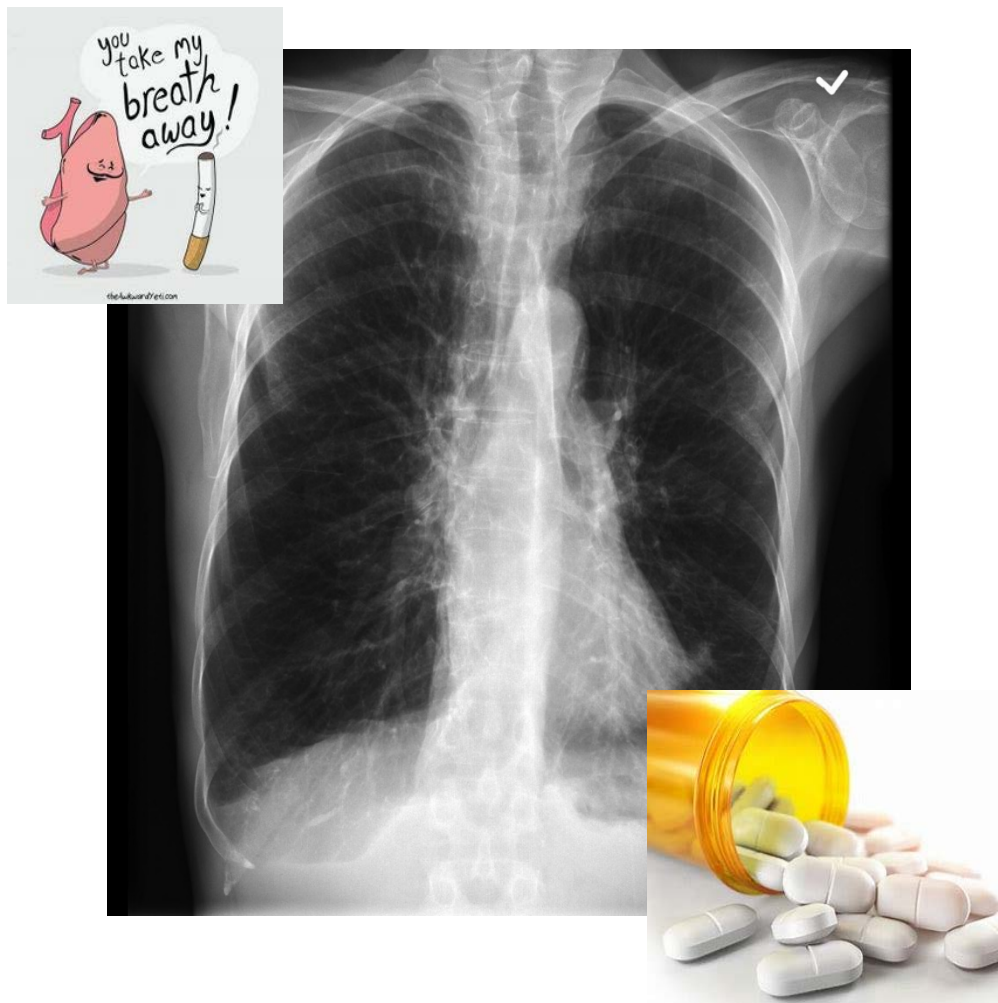


# Anvendelsen af analgetika hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom

---

Forskningsmetodologisk opgave med afsæt i tre almenmedicinske lægepraksis



Videreuddannelsen Nord, forskningstræningshold 52

Ellen Skammeritz  
Dea Kejlberg Andelius  
Vejleder: Morten Bondo Christensen

## Forkortelser

---

FEV1: Forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund (L)

FVC: Forceret vitalkapacitet (L)

KOL: Kronisk obstruktiv lungesygdom

NSAID: Non-steroidale antiinflammatoriske midler

## Introduktion

---

Danmark har europarekord i dødelighed af lungesygdommen kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).<sup>1</sup> Årsagen er stort tobaksforbrug gennem mange år.<sup>1</sup> Det estimeres at ca. 3-400.000 danskere lider af KOL, selvom under halvdelen har fået diagnosen. Sygdommen forårsager årligt ca. 3.300 dødsfald i Danmark.<sup>2,3</sup>

KOL defineres ved en irreversibelt nedsat, obstruktiv lungefunktion med  $FEV1/FVC < 0,7$ .<sup>2</sup> Sygdommen er karakteriseret ved kronisk bronkitis, emfysem og irreversibelt tab af lungefunktion.<sup>4</sup> Symptomer på KOL er blandt andet hoste, åndenød og hyppige luftvejsinfektioner.<sup>4</sup> Rygning er den hyppigste årsag til KOL, men andre vigtige ætiologiske faktorer er blandt andet luftforurening, hyppige luftvejsinfektioner, ubehandlet astma og udsættelse for giftige stoffer eller dampe.<sup>5</sup> Grundstenene i behandlingen af KOL er (i prioriteret rækkefølge) rygestop, lungerehabilitering og farmakologisk behandling med bl.a. inhalationsmedicin.<sup>6</sup>

### Kroniske smerter

Kroniske smerter er et udbredt men underkendt problem blandt patienter med KOL.<sup>7</sup> Den høje forekomst af smerter skyldes til dels at patienterne ofte er ældre og multimorbide. Endvidere giver det øgede respirationsarbejde hos patienter med KOL ofte anledning til smerter fra blandt andet intercostalmuskulatur, den øvre del af thorax og pectoralmuskulatur.<sup>8</sup> Internationale studier har fundet, at op mod 80% af patienter med KOL lider af kroniske smerter, der påvirker både livskvalitet og funktionsniveau.<sup>7,9,10</sup> Smerterne behandles hyppigt med smertestillende medicin, heriblandt paracetamol, NSAID og opioider, både som fast og behovsstyret behandling.<sup>11</sup> Smertestillende præparater har mange bivirkninger. Brugen af NSAID øger, særligt hos ældre >65 år, risikoen for

gastrointestinale blødninger, kardiovaskulær sygdom samt giver generelt øget blødningsrisiko og risiko for kognitiv dysfunktion.<sup>12</sup> Behandling med opioider kan forårsage afhængighed, konfusion, obstipation og faldtendens.<sup>13</sup> Nogle studier har endvidere vist en øget risiko for pneumoni, indlæggelse og tidlig død hos patienter med KOL, der er i behandling med morfinlignende præparater.<sup>14,15</sup> Den formodede baggrund for den øgede risiko for pneumoni ved brug af opioider er præparaternes respirationsdæmpende effekt. Det er netop denne effekt, der gør opioider effektive til lindring af dyspnø hos patienter med terminal KOL.<sup>16</sup>

Internationale studier har vist, at 23-50% af patienter med KOL anvender opioider, men forbruget af analgetika i en dansk kontekst er ukendt.<sup>11,14,17,18</sup> Mange studier har vist, at kvinder generelt har en højere forekomst af kroniske smerter end mænd og anvender mere analgetika, men der er sparsom viden om, hvorvidt fænomenet også ses iblandt patienter med KOL<sup>18-20</sup>

## Formål

Formålet med dette studie var at undersøge forbruget af analgetika blandt patienter med KOL i almen praksis samt at belyse eventuelle kønsforskelle.

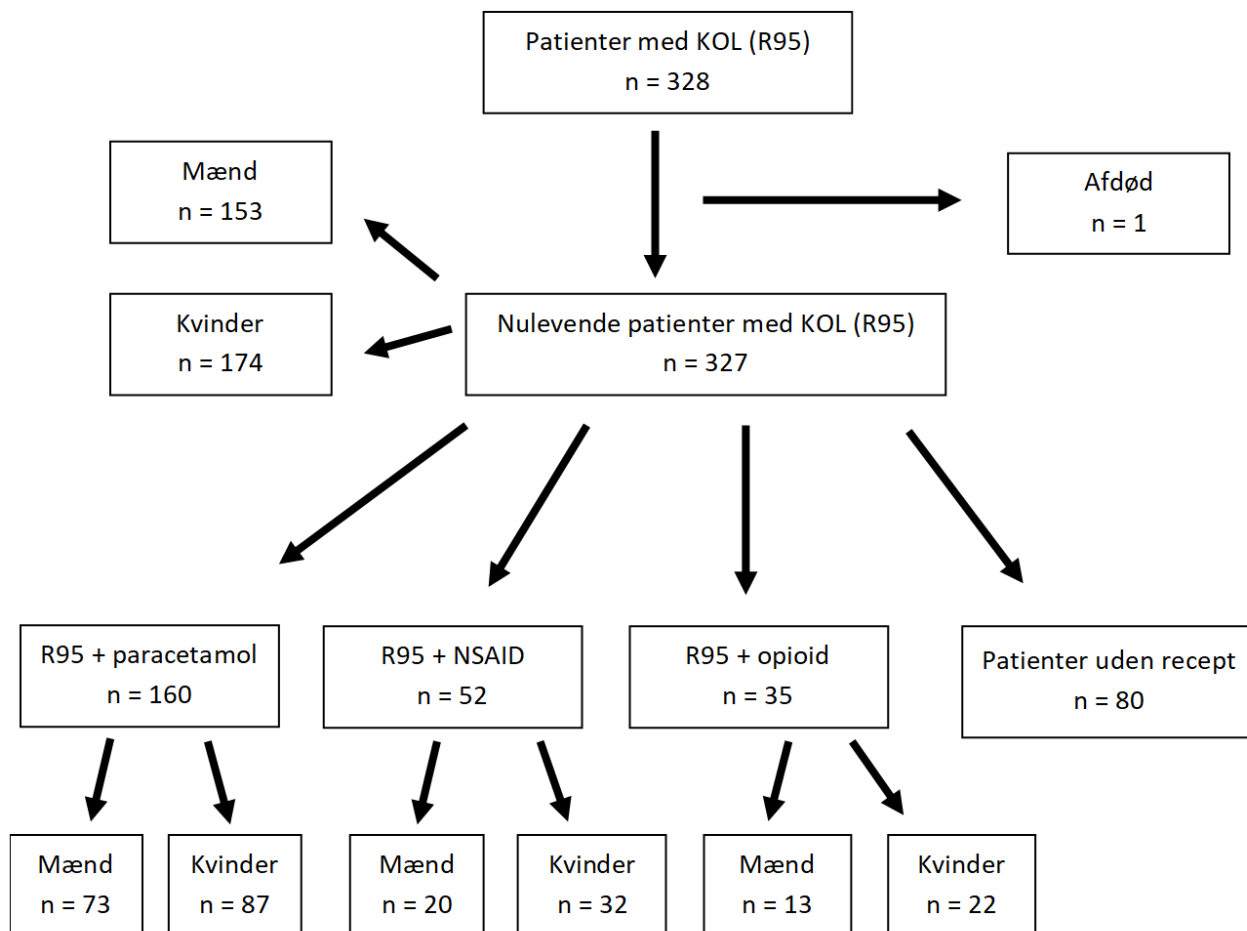
## Metode

---

Data blev indsamlet ved hhv. datatræk i lægesystemet i den pågældende praksis og ved journalaudit på alle KOL-patienter med opioidforbrug. De tre lægepraksis havde på tidspunktet for søgning et patientgrundlag på i alt: 18.261 patienter. To lægepraksis anvendte lægesystemet *XMO* og en anvendte *Clinea*. Studiets eneste inklusionskriterie var ICPC diagnosekoden *Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (R95)*. Status som afdød var eneste eksklusionskriterie. Vi identificerede alle patienter med KOL, der inden for de forudgående 12 måneder havde fået udskrevet en recept på paracetamol (ATC-kode N02BE), NSAID (ATC-kode M01A) eller opioid (ATC-kode N02A). Der blev lavet journalaudit på alle patienter med KOL, der havde fået udstedt en recept på et eller flere opioider inden for de forudgående 12 måneder. Typen af opioid blev herved registreret. Tidsrammen blev sat til 12 måneder (fra søgedatoen og 12 måneder tilbage i tiden) for at give så aktuelt og relevant et billede af forbruget som muligt. Til dataanalyse blev programmerne Microsoft Excel og Epibasic anvendt. Søgning i praksis 1 (Mårslet lægehus) blev foretaget d. 3/11 2021, søgning i praksis 2

(Lægerne i Gellerup) blev foretaget d. 3/11 2021 og søgning i praksis 3 (Lægehuset Banegårdspladsen 6) blev foretaget d. 11/11 2021. Flowdiagram for dataindsamling ses i figur 1.

Figur 1. Dataindsamling, flowdiagram



### Datatræk i Clinea

Pga. begrænsninger i lægesystemets statistikmodul var det ikke muligt at søge på ICPC-koder og ATC-koder. I stedet blev alle patienter med en forløbsplan for KOL identificeret (70 patienter). Via journalaudit på samtlige patienter blev køn registreret, og patienter som havde fået udskrevet en recept på enten paracetamol, NSAID eller opioid de forudgående 12 måneder identificeret. For patienter i opioid behandling blev præparatypen registreret.

## Datatræk i XMO

Initialt blev foretaget en søgning i modulet patientstatistik på ICPC-koden R95. Dernæst er der på alle patienter med R95 lavet søgninger på de tre ovennævnte ATC-koder. Søgningen blev lavet via modulet *avanceret statistik*, idet vi dermed fremsøgte udstedte recepter, hvilket blev vurderet som det mest præcise mål for medicinforbruget. Den samlede søgning på R95 og søgningen R95 + N02BE / M01A / N02A blev fordelt på mænd og kvinder. Se tabel 1. For patienter i opioidbehandling blev præparatypen registreret.

Tabel 1. Datatræk XMO	
<b>Søgning via patientstatistik:</b>	R95
	R95 + mand
	R95 + kvinde
<b>Søgning via avanceret statistik:</b>	R95 + ATC-kode N02BE (paracetamol)
	R95 + ATC-kode N02BE + mand
	R95 + ATC-kode N02BE + kvinde
	R95 + ATC-kode M01A (NSAID)
	R95 + ATC-kode M01A + mand
	R95 + ATC-kode M01A + kvinde
	R95 + ATC-kode N02A (opioid)
	R95 + ATC-kode N02A + mand
	R95 + ATC-kode N02A + kvinde

## Resultater

Tabel 2 viser antallet af patienter med KOL fordelt på køn samt forbruget af smertestillende i form af paracetamol, NSAID og opioid. Vi identificerede 327 nulevende patienter med KOL. 47% var mænd, 53% kvinder. Det forudgående år havde 49% fået en recept på paracetamol, 16% på NSAID og 11% på opioid.

Patienter med KOL		
N = 327		
	n	n/N (%)
<b>Paracetamol</b>	160	49
<b>NSAID</b>	52	16
<b>Opioid</b>	35	11
<hr/>		
<b>Mænd</b>	153	47
<b>Kvinder</b>	174	53

Tabel 3 viser udskrevne recepter på opioid fordelt på type. Størstedelen af det udskrevne opioid var af typen tramadol (44%). Morfin udgjorde 30% af recepterne, kodein 14% og oxycodon 12%

**Tabel 3. Opioidforbrug fordelt på type**

	n	%
<b>Morfin</b>	13	30
<b>Tramadol</b>	19	44
<b>Oxycodon</b>	5	12
<b>Kodein</b>	6	14

Tabel 4 viser analgetikaforbruget hos henholdsvis mænd og kvinder i det forudgående år. Kvinder fik oftere en recept på analgetika sammenlignet med mænd. Andelen af kvinder med KOL, som fik en recept på paracetamol, NSAID eller opioid var hhv. 50%, 18% og 13%. Sandsynligheden for at en mand havde fået en recept var 48% (paracetamol), 13% (NSAID) og 9% (opioid). Den relative risiko (RR) for at kvinder fik en recept på analgetika sammenlignet med mænd var for paracetamol 1,05 (95% CI [0,84-1,31]), for NSAID 1,50 (95% CI [0,84-2,75]) og for opioid 1,49 (95% CI [0,78-2,85]). Forskellene mellem kønnene var ikke statistisk signifikante.

**Tabel 4. Analgetikaforbrug blandt mænd og kvinder**

	+ medicin	- medicin	Total	Risiko (%)	Relativ risiko	95%CI	P-værdi
<b>Paracetamol</b>							
Kvinde	87	87	174	50	1,05	[0,84-1,31]	0,68
Mand	73	80	153	48	-	-	-
<i>Total</i>	160	167	327	49	-	-	-
<b>NSAID</b>							
Kvinde	32	142	174	18	1,50	[0,84-2,75]	0,19
Mand	20	133	153	13	-	-	-
<i>Total</i>	52	275	327	16	-	-	-
<b>Opioid</b>							
Kvinde	22	152	174	13	1,49	[0,78-2,85]	0,23
Mand	13	140	153	9	-	-	-
<i>Total</i>	35	292	327	11	-	-	-

## Diskussion

---

I dette kvantitative kvalitetsudviklingsprojekt på 327 patienter med KOL, fandt vi, at 11% af patienterne havde fået mindst en recept på opioid det forudgående år. For paracetamol og NSAID var tallene hhv. 49% og 16%. Vi fandt en non-signifikant øget risiko for at kvinder med KOL fik en recept på opioid sammenlignet med mænd (RR: 1,49 (95% CI [0,78-2,85], p-værdi 0,22)).

I det danske sundhedsvæsen har der igennem en årrække været stort fokus på reduktion i brugen af opioider. Det afspejler sig i vores resultater, som viser et lavere opioidforbrug (11% af patienterne) end andre vestlige lande. Et svensk studie fandt i et nationalt studie en anvendelse af opioid på 23%.<sup>18</sup> Et studie fra den sydlige del af USA fandt at 28,5% var i behandling med opioider<sup>11</sup>. Andre studier har endnu højere forbrug, op til 67%, men har f.eks. også inkluderet alt opioidbrug de forudgående 5 år, mens vi i dette studie kun har set et år tilbage.<sup>14</sup>

I vores studie udgjorde svagt virkende opioider (kodein) 14% af det samlede forbrug mens de resterende 86% af det anvendte opioid var stærkt virkende (morfin, oxycodon og tramadol). Mange studier har samlet de forskellige typer af opioider uden skelen til styrke, hvorfor viden om de enkelte præparater er sparsom. Et enkeltstående studie af Ekström et al. har vist en dosisrespons sammenhæng imellem forbruget af opioid og risikoen for indlæggelse og tidlig død hos patienter med KOL.<sup>18</sup> Svagt virkende opioider blev i studiet ikke fundet at øge risikoen for indlæggelse eller tidlig død.<sup>18</sup>

Vi fandt, at der var kønsforskelle i brugen af smertestillende medicin, og at kvinder anvendte mere opioid og NSAID end mænd. I overensstemmelse med vores studie fandt svenske forskere i 2018 at svenske kvinder havde et øget forbrug af alle typer af analgetika sammenlignet med svenske mænd (paracetamol (RR: 1,66), opioid (RR: 1,34) NSAID (RR: 1,28)) så kønsforskellen er ikke specifik for patienter med KOL.<sup>19</sup> Kvindernes øgede forbrug af smertestillende medicin i forhold til mænd er i flere studier forklaret ved at kvinder har en højere prævalens af smerter, en lavere smertetærskel og oftere søger lægelig behandling for smerter.<sup>20</sup> Herved øges sandsynligheden for at de får en recept på smertestillende medicin.

Mange studier har gennem årene forsøgt at identificere metoder, hvorved man kan reducere kroniske smerter uden brug af analgetika. Kognitiv terapi og psykoedukation er vist at være effektivt til at forbedre smertepatienters copingstrategier og kan i nogle tilfælde have en direkte smertelindrende effekt.<sup>21</sup> En anden anerkendt nonfarmakologisk behandlingsmodalitet er fysisk aktivitet, som er vist at mindske smerter og øge livskvaliteten hos patienter med kronisk smerter - også hos patienter med KOL.<sup>22</sup> Trods de gavnlige effekter af fysisk aktivitet, er patienter med KOL mindre fysisk aktive end deres lungeraske jævnaldrende.

Pulmonal rehabilitering intervenserer i både patienternes fysiske aktivitetsniveau og bidrager med patientuddannelse, hvilket kan bedre patienternes copingstrategier. Pulmonal rehabilitering består af to dele. 1; et fysisk træningsforløb på ca. 8 uger. 2; undervisning i mange aspekter af KOL, heriblandt patofysiologi, medicin, åndenød og ernæring. Deltagelse i et pulmonalt rehabiliteringsforløb er vist at øge patienternes fysiske kapacitet og livskvalitet, samt mindske risikoen for akutte indlæggelser. Dansk lungemedicinsk selskab anbefaler at deltagelse i pulmonal rehabilitering som led i behandling af KOL bør prioriteres højt, og potentielt set højere end inhalationsmedicin. Også samfundsøkonomisk kan der være en gevinst at hente, idet rehabilitering resulterer i flere *Quality Adjusted Life Years* (QALY) pr. krone end f.eks. inhalationsmedicin.<sup>23</sup> Der mangler aktuelt viden om, hvorvidt deltagelse i pulmonal rehabilitering kan reducere patienternes smerter, men man kan forestille sig at kombinationen af fysisk træning og undervisning i sygdommens mange aspekter kunne være et gavnligt element i behandling af kroniske smerter hos patienter med KOL.

### Styrker og svagheder

De tre praksis som data er hentet fra udgør et fint udsnit af befolkningen i Aarhus kommune, idet både en forstadspraksis, en storbypraksis og en praksis i et ghettoområde er repræsenterede. Dog er alle praksis beliggende nær en storby og har derfor formentlig en lidt yngre gennemsnitsalder end den danske befolkning generelt.



Lungeforeningen estimerer at ca. 160.000 individer har diagnosen KOL, svarende til 2,8% af befolkningen. I de tre praksis vi har undersøgt fandt vi en prævalens af KOL på 1,8% (327 af i alt 18.261 patienter). Såfremt vi via de tre praksis har en valid stikprøve af befolkningssammensætningen, skulle vi have identificeret omkring 511 patienter (2,8% af vores i alt 18.261 patienter). Statistisk set "mangler" vi at identificere 184 patienter. Det reelle tal er formentlig mindre, idet der er flere yngre, og derved lungeraske, mennesker i praksis nær storbyen end generelt i Danmark.

Vi har baseret vores inklusion på ICD-koden R95 (kronisk obstruktiv lungesygdom). Under en søgning i XMO inkluderede vi en patient som i forbindelse med et røntgenbillede med påvist emfysem havde fået en R95-diagnose koblet til den aktuelle lægekontakt. Diagnosen var ikke sat på som en kronisk diagnose, idet patienten endnu ikke var yderligere udredt. Der er derfor risiko for, at vi har inkluderet patienter, som ikke har R95 som en kronisk diagnose, men som fejlagtigt har fået påsat diagnosen i forbindelse med en enkeltstående kontakt. Vi vurderer ikke, at denne fejlkilde vil påvirke resultatet i en given retning.

I den ene praksis med IT-systemet Clinea, blev kun patienter som havde en KOL-forløbsplan inkluderet pga. vanskelighed med at fremsøge patienterne ud fra ICD-koder. En stikprøve fra praksis i Gellerup viste at kun 89 af i alt 112 patienter med en KOL-diagnose havde en forløbsplan, svarende til 79%. Patienter hvor KOL-diagnosen er benyttet i løbet af de seneste 3 år bliver automatisk oprettet med en KOL-forløbsplan. Det vil sige, at de patienter som ikke er set i praksis pga. deres KOL i de seneste tre år ikke er blevet identificeret i den pågældende praksis. Man kunne spekulere i, om de patienter som er mest syge og har flest smerter, også har flest kontakter til lægehusene og derved har større chance for at have en KOL-forløbsplan. Hvis det er tilfældet vil der være risiko for at vi har overestimeret forbruget af analgetika i vores studiepopulation.

Opioid bliver i nogle tilfælde anvendt som behandling af svær dyspnø hos patienter med terminal KOL, oftest anvendes da præparatet *Oramorph*, som indeholder morfin som det aktive indholdsstof. I forbindelse med vores journalaudit identificerede vi kun en enkelt patient som fik Oramorph. De

resterende ordinationer havde indikationen ”mod smerter”. Det er derfor rimeligt at tro, at det identificerede opioidforbrug er ordineret til behandling af kroniske eller akutte smerter.

En svaghed i studiet er, at vi ikke har differentieret imellem fast analgetisk behandling og behandling ved behov. Det er omdiskuteret om kortvarig behandling med opioid kan være risikofyldt hos patienter med KOL. Flere studier har vist øget risiko for pneumoni, indlæggelse og tidlig død ved selv kortvarig opioidbehandling.<sup>14,15,24</sup> Det vurderes derfor relevant at inkludere alle patienter som har fået opioid, uanset behandlingsvarighed.

Studiet er baseret på en relativt lille population, hvilket også er en svaghed. Studiets non-signifikante resultater kan muligvis skyldes den lille population, men kan naturligvis også skyldes, at forskellen blot ikke er til stede.

## Konklusion

---

Kroniske smerter er et overset problem blandt danske patienter med KOL. Iværksættelse af behandling med smertestillende medicin, og særligt opioider kræver altid en grundig, lægelig overvejelse med opvejning af fordele og ulemper. Dette gør sig særligt gældende hos patienter med KOL, hvor opioidbehandling er mere problematisk end for andre smertepatienter, selv når det drejer sig om kortvarig behandling. I vores studie fandt vi, at 11% af patienterne havde fået en recept på opioid det forudgående år. Det bør ikke være et mål helt at undgå brugen af opioider til smertebehandling af patienter med KOL, men andre behandlingsstrategier bør være afprøvet inden fast opioidbehandling iværksættes og særlig agtsomhed bør udvises, når behandlingen ordineres til patienter med KOL.

## Referencer

---

1. Danish Health Authority. *Anbefalinger for Tværsektorielle Forløb for Mennesker Med KOL / Recommendations for Cross-Sectorial Treatment of COPD.*; 2020. doi:ISBN: 978-87-7104-723-3
2. Danish society of respiratory medicine. COPD. Accessed November 10, 2021. <https://lungemedicin.dk/kol-vejledning/>

3. Danish Health Authority. Sygdomsbyrden i Danmark [The burden of Diseases in Denmark]. *Sygdomsbyrden i Danmark / Burd Dis Denmark*. 2015;(2):384. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx>
4. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prevalence, Characteristics, and Prognosis of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):671-680. doi:10.1164/rccm.201908-1644OC
5. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007;30(5):993-1013. doi:10.1183/09031936.00082507
6. Danish society of respiratory medicine. Treatment of COPD. Accessed September 27, 2021. <https://lungemedicin.dk/kol-behandling/>
7. van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, Spruit-van Eijk M, et al. Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005898. doi:10.1136/bmjopen-2014-005898
8. Lee AL, Goldstein RS, Brooks D. Chronic Pain in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Clinical and Psychological Implications. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami, Fla)*. 2017;4(3):194-203. doi:10.15326/jcopdf.4.3.2016.0172
9. Bentsen SB, Rustøen T, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population. *J pain*. 2011;12(5):539-545. doi:10.1016/j.jpain.2010.10.014
10. Janssen DJA, Wouters EFM, Parra YL, Stakenborg K, Franssen FME. Prevalence of thoracic pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease and relationship with patient characteristics: a cross-sectional observational study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:47. doi:10.1186/s12890-016-0210-8
11. Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, Von Worley A, Thomson H. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(4):290-298. doi:10.1513/AnnalsATS.201303-040OC
12. pro.medicin, NSAID. Accessed November 10, 2021. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>
13. pro.medicin, opioids. Accessed November 10, 2021. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>
14. Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, et al. Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J*. 2016;48(3):683-693. doi:10.1183/13993003.01967-2015
15. Rong Y, Bentley JP, McGwin G, et al. Association Between Transient Opioid Use and Short-Term Respiratory Exacerbation Among Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-

Crossover Study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(11):1970-1976. doi:10.1093/aje/kwz169

16. Marså K, Knudsen T, Gundestrup S, et al. Dansk Lungemedicinsk Selskab : Klaringsrapport om palliation til voksne med kronisk fremadskridende non-malign lungesygdom. *Dansk Lungemedicinsk Selsk.* Published online 2015:41. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/189-dls-klaringsrapport-om-palliation-2015/file.html>
17. Viglino D, Daoust R, Bailly S, et al. Opioid drug use in emergency and adverse outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter observational study. *Sci Rep.* 2020;10(1):5038. doi:10.1038/s41598-020-61887-2
18. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ.* 2014;348:g445. doi:10.1136/bmj.g445
19. Bäckryd E. Gender differences in dispensed analgesics in Sweden during 2006-2015 - an observational, nationwide, whole-population study. *Int J Womens Health.* 2018;10:55-64. doi:10.2147/IJWH.S142052
20. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273-e283. doi:10.1016/j.bja.2019.03.023
21. Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;11(11):CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3
22. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011279. doi:10.1002/14651858.CD011279.pub3
23. London Respiratory Network. COPD Value Pyramid. <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/london-lungs/latest-edition-of-thorax-publication>
24. Baillargeon J, Singh G, Kuo Y-F, Raji MA, Westra J, Sharma G. Association of Opioid and Benzodiazepine Use with Adverse Respiratory Events in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(10):1245-1251. doi:10.1513/AnnalsATS.201901-024OC