

Har p-verdier betydning for

Epidemiologi som premissleverandør for samfunnsmedisin

AV ØYVIND NÆSS

Innledning

Resultater fra epidemiologiske studier av individers levevaner slås imellom stort opp i media som viktige risikofaktorer av betydning for helse. I etterkrigstiden har jakten på slike individuelle risikofaktorer blant kroniske sykdommer preget mye av den epidemiologiske forskningen. Mange viktige årsaksfaktorer har blitt identifisert på denne måten, særlig kolesterol og røyking. Imidlertid har forskningen om disse faktorene også gitt mange tvetydige resultater, som eksempel beta karoten og senest hormonsubstitusjon postmenopausal. Etter hvert har det blitt reist mye kritikk mot denne risikofaktorepidemiologien fordi den i altfor stor grad har fokusert på individnivå uten å ta hensyn til hvordan levevaner er betinget av det ytre sosiale miljø. Det antas at de faktorene som bestemmer individenes helse (som genetiske faktorer) er forskjellig fra de som bestemmer hele befolkningers helse (strukturelle faktorer i det sosiale og fysiske miljø). Epidemiologi har alltid vært viktig premissleverandør for folkehelsearbeid selv om fokuset ikke alltid har vært hele populasjonens helse. Dersom epidemiologi fortsatt skal spille en viktig rolle i arbeidet med å bedre folkehelsen, er det avgjørende å identifisere hvilken type epidemiologisk kunnskap som kan ha betydning i dette arbeidet. Dessuten er det nødvendig å se om denne kunnskapsavgrensningen reflekteres i offentlige dokument som skal ta for seg folkehelsepolitikken.

Folkehelsevitenskap og/eller epidemiologi

Enkelte kritikere av epidemiologi har ment at faget i seg selv er et av hovedproblemene for folkehelsen fordi folk skremmes fra å ha et aksepterende forhold til sine egne levevaner. Et mindre ekstremt syn har vært at epidemiologi har beveget seg bort fra sitt kjernefokus og sin hovedberettigelse, nemlig å studere faktorer av betydning for folkehelsen. Istedenfor har faget konsentrert seg om risikofaktorer på individnivå med et perspektiv man har antatt var verdinøytralt og uten helsepolitiske undertoner. Likefullt blir epidemiologi ansett som et av hovedfagene i folkehelsevitenskap – det er tross alt det faget som studerer sykdomsrisiko. Istedenfor å konsentrere seg utelukkende om assosiasjoner på individnivå har enkelte ment at faget bør søke å



Øyvind Næss

er stipendiat ved Institutt for allmenn og samfunnsmedisinske fag ved Universitetet i Oslo, cand.med. Tromsø 1995. MSc Public Health London 1998. Arbeidet som allmennpraktiker og som assistentlege ved barneavdeling. Siden 2000 stipendiat.

integrere biologiske faktorer med ytre sosiale betingelser for å finne de faktorene som virkelig har betydning for hele befolkningens helse. Folkehelsevitenskap kan defineres som et knippe av fag med pragmatisk mål om å bedre folkehelsen. Både epidemiologi og de andre folkehelsevitenskapene har demos (gr. folk) som utgangspunkt. Derfor har nettopp befolkningsbegrepet hatt stor betydning for intern debatt om epidemiologifagets kjerne. Hvis epidemiologi har sin hovedberettigelse i å identifisere faktorer av betydning for folkehelsen, blir spørsmålet hvilket befolkningsperspektiv vi skal bruke.

Epidemiologiske paradigmer

Utviklingslinjen fra midten av 1800-tallet frem til i dag forteller oss mye om hvilken forståelseshorisont epidemiologi har hatt for å lete etter sykdomsårsaker. Før bakteriene ble identifisert, var sanitærbevegelsen på midten av 1800-tallet opptatt av at sykdomsårsakene lå i miljøet i vid forstand. Å bedre hygien innebar blant annet å rydde opp illelukkende søppel uten at man visste hva innholdet var av sykdomsfremkallende årsaker. Kommentatorer peker på at epidemiologi på dette tidspunktet tok utgangspunkt i befolkningens helse, og tiltakene som fulgte hadde positiv betydning for helsetilstanden selv om mekanismene var ukjente. I perioden som så fulgte frem til andre verdenskrig spilte mikrobiologien en viktig rolle. Etter hvert som infeksjonssykdommene ble erstattet av kroniske sykdommer endret også det epidemiologiske perspektivet seg fra sykdomsagens, bakteriene, til levevaner (den multifaktorielle årsaksmodell). Faktorer i individenes levevaner kunne isoleres, og det ga mening å snakke om disses uavhengige effekt. Framingham-studien la grunnen for en modell hvor risikoberegninger for høyt blodtrykk, kolesterol, fysisk

folkehelsen ?

aktivitet, røyking og overvekt kunne brukes til å fastslå hvor mye effekt endring av hver av disse kunne få for individer. Og deretter kunne dette fortolkes på befolkningsnivå. Disse epidemiologiske paradigmenes avgrensning av hvilke sykdomsårsaker som det var normalt å lete etter, og de lå under som viktige premisser i folkehelseiltak. Den høye forekomsten av magesår med tildels dødelig utgang, illustrerer en epidemi som kom på tvers av to epidemiologiske paradigmer. Epidemien ble forklart med den moderne sivilisasjons stress i etterkrigstiden i en tid da kroniske sykdommer var den normale modellen. Bakterien *helicobacter pylori* ble oppdaget ved en tilfeldighet og kom som en overraskelse fordi få hadde regnet med at en årsak knyttet til en annen tid kunne forklare epidemien.

Geoffrey Rose – plasserte vi ham på museum for tidlig ?

Geoffrey Rose demonstrerte for tyve år siden at årsakene til enkelttilfeller av sykdom og årsakene til en befolknings sykdomsforekomst er forskjellige. Han viste at hvis man deler befolkningen i de med høy og lav serum-kolesterol og behandler individene med høy verdi, har dette mindre betydning for befolkningens sykdomsrisiko. Skal denne reduseres, er det viktigere at fordelingen av en risiko i hele befolkningen endres. Japanere har gjennomsnittlig lavere serum-kolesterol verdier enn skotter. Lavere forekomst av hjerteinfarkt blant japanere forklares av hele denne fordelingen og ikke at de har færre individer med høye verdier. Denne logikken har blitt brukt på andre sykdommer som høyt blodtrykk. En av Rose sine poenger er at årsaken til befolkningsfordeling av risiko ofte er sosialt betinget. Han har blitt mye sitert og er vel nå å regne som en klassiker i samfunnsmedisin. Men det kan synes som om han ble plassert på museum i tidligste laget før betydningen av disse to tilnærmingene ble tydelig i forskning og helsepolitikk. Han demonstrerte ikke bare et poeng mange siden har trukket på skuldrene av. Han identifiserte også en stor epidemiologisk forskningsagenda som først nå begynner å spille en sentral rolle. Hva bestemmer sykdomsrisiko av betydning for folkehelsen og hvilke faktorer vil ha størst utslag hvis de endres på? For å besvare slike spørsmål er det ikke nok å karakterisere individer med høy risiko. Det er viktigere å spørre seg om hvilke faktorer som gjør at en hel befolkning utsettes for risiko.

Befolkningsrisiko på to ulike måter: St.meld. 16 om folkehelse og WHO's årsrapport 2002

Helsepolitiske dokumenter gjenspeiler valg av risikoperspektiv. Stortingsmelding 16 har mange ambisjoner om å bedre folkehelsen. Den legger vekt på å avgrense ansvarsforholdet mellom den enkelte og samfunnet i å nå dette målet. Dessuten anerkjenner den betydningen av tiltak utenfor helsesektoren. Perspektivet i rapporten åpner til tider opp for ambisiøse satsinger. Men i konkretisering av dette fremtrer disse ambisjonene mer tvetydig. Det gjøres i liten grad eksplisitt rede for skillet mellom høyrisiko og populasjonsstrategi og hvilken kunnskap slike tiltak eventuelt må hvile på. I avsnittet om kunnskapsutvikling nevnes all epidemiologisk aktivitet i Norge. Og selv om det etterlyses mer kunnskap om effekten av tiltak, gjøres det ikke rede for hva slags kunnskap dette i så fall skal være. Å evaluere individrettede tiltak er lettere enn å evaluere populasjonsrettede tiltak. Flere har kommentert at man begår en samfunnsmedisinsk feilslutning hvis samme metode brukes. Spørsmålet om hvilken befolkningsrisiko som har betydning blir kritisk hvis man skal velge tiltak som har stor betydning for folkehelsen. Slike befolkningsrettede tiltak kan fort bli politisk kontroversielle. Istedenfor å gjøre rede for hva vi vet og ikke vet om slik befolkningsrisiko velger meldingen tilfeldig befolkningsrettede tiltak som virker politisk og økonomisk uproblematisk, som for eksempel abonnementsordning for frukt i skoler.

Der Stortingsmelding 16 pakker kunnskapsgrunnlaget inn, velger WHO i sin årsrapport dette fokuset bevisst. Den gjør det klart at befolkningsrettede strategier har størst betydning, men at vi vet lite om hvilke. Med dette utgangspunktet presenterer rapporten en forskningsbasert gjennomgang av hvilke risiki som har størst betydning globalt og til hvilken pris. Den tradisjonelle måten å regne befolkningsrisiko har vært å ta hensyn til hvor stor proporsjon av befolkningen som utsettes for en risiko og slik regne ut befolkningsstilskrivbar risiko. Dette gir et viktig, men urealistisk bilde for helsepolitiske beslutninger fordi sammenligningsgrunnlaget er totalt fravær av en risiko. Slik rapporten og Geoffrey Rose peker på bør risiko i mange tilfeller heller defineres kontinuerlig. Derfor har WHO regnet ut hvor stor betydning det vil få å endre noe på risikofordelingen i en befolkning, som for eksempel at fordelingen av kolesterol i Skottland nærmer seg fordelingen i Japan. Denne måten å regne befolkningsrisiko kaller WHO «avoidable burden». WHO's rapport forsøker å knytte all sykdomsbyrde i verden til noen globalt definerte risikofaktorer. Begrepet risiko er problematisk blant annet fordi det avhenger av hvilke deler av årsakskjeden man velger ut. Det er høyst diskutabelt om avgrensningene av risiko er gyldige. Og rapporten kan godt kritiseres for at den velger å utelate faktorer som tradisjo-

nelt hører hjemme utenfor samfunnsmedisinens virkefelt som for eksempel fattigdom. Blant annet pågår det for tiden en intens debatt om de etablerte risikofaktorene for hjertekarsykdommer forklarer det meste av forekomsten eller om, uavhengig av disse, andre viktige faktorer som psykososialt stress har betydning. WHO gjør eksplisitt rede for hvilke antagelser de har tatt om dette og viser dermed hvor usikkert kunnskapsgrunnlaget er.

Har p-verdier betydning for folkehelsen?

Kunnskap om tobakkens skadevirkning har i beskjeden grad endret andelen røykere. Denne kunnskapen om røykingens skadevirkning har hatt enorm betydning, men forklarer alene ikke hvorfor så få i lavere sosiale grupper holder fast på vanen. Epidemiologiske studier har etter hvert påvist andre statistisk signifikante assosiasjoner mellom livsstilsfaktorer og helse. Selv om dette har gitt oss verdifull kunnskap om faktorer av potensielt stor betydning for folkehelsen, har flere kommentert at kunnskap om nye risikofaktorer i liten grad gir oss et grunnlag for forebyggende helsearbeid. Det betyr at ikke all kunnskap om epidemiologisk risiko er like nyttig for dette. Leeds-erklæringen slo i 1993 fast at epidemiologiske studier av risiko i fremtiden også bør se på faktorer lenger bak i årsakskjeden. Slike sosiale faktorer har av mange epidemiologer blitt oppfattet som støy i etableringen av biologiske årsaks mekanismer for syk-

dom. Andre har ment at når vi studerer samspillet mellom individuelle risikofaktorer og det sosiale miljø er vi faktisk på sporet av de faktorene som virkelig betyr noe på populasjonsnivå.

Det er nødvendig å skille mellom teori og praksis slik epidemiologi og andre folkehelsevitenskaper i en viss grad står selvstendig i forhold til praktisk samfunnsmedisin. Det praktiske arbeidet med folkehelsen vil alltid være påvirket av politiske omstendigheter epidemiologi som vitenskap må søke å stille seg kritisk i forhold til. Epidemiologer produserer faktagrunnlaget for mye av folkehelsearbeidet, men bør også reflektere over premissene for denne kunnskapen. Hvis det siste utelates, og faget ikke relaterer seg til prosjektet om å bedre folkehelsen, vil det være å lukke øynene til hvordan kunnskap brukes – i seg selv et verdivalg. På samme vis må de som arbeider med praktisk samfunnsmedisin bevisst vurdere hva slags epidemiologisk kunnskap de skal etterspørre. Det er med andre ord ikke et spørsmål om p-verdier har betydning slik enkelte hevder, men hvilke p-verdier det er nyttig å bruke.

Litteraturliste: Henvendelse forfatteren.

Korrespondanse:

Øyvind Næss, Institutt for allmenn og samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Oslo,
E-mail: oyvind.nass@samfunnsmed.uio.no
Tlf: 22 85 06 06



C Seretide «GlaxoSmithKline»
Adreneglikum + kortikosteroid.

ATC-nr.: R03A K06

T: 2.

T INHALASJONSÆROSOL 25/50, 25/125 og 25/250: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol, 25 µg og flutikason, propion. 50 µg, resp. 125 µg og 250 µg, norfluran (1,1,1,2-tetrafluoretan).

T INHALASJONSPULVER 50/100, 50/250 og 50/500 i Diskus: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol, 50 µg og flutikason, propion. 100 µg, resp. 250 µg og 500 µg, lactos.

Indikasjoner: Astma. Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-agonist og kortikosteroid er indikert. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOL): Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOL (FEV₁ <50% av forventet verdi) som har hatt gjentatte eksaserbasjoner og som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilatorer og legemidler.

Dosering: Preparatene må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Terapeutisk effekt av flutikason inntreffer etter 4-7 dager. Behandlingen må ikke avsluttes brått, og dosen endres kun etter avtale med lege. Dosen justeres til en oppnådd kontroll, eller lavest mulig dose som gir tilfredsstillende klinisk effekt. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke (dvs. 50/100) 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med dosering 1 gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll. Alternativt kortikosteroid alene. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden ved nattlige symptomer, respektive om morgenen til de pasienter som har mest symptomer om dagen. Dersom aktuell dosering ikke dekkes av preparatet, forskrives passende dose beta-agonist og/eller kortikosteroid. **Astma:** Inhalasjonsaerosol: **Voksne og barn over 12 år:** 2 inhalasjoner (å 25/50) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/125) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Tilstrekkelig data for behandling av barn under 12 år med inhalasjonsaerosol foreligger ikke. **Inhalasjonspulver:** Inhaleres ved hjelp av Diskus. **Voksne og barn over 12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig (morgen og kveld). **Barn: 4-12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Data foreligger ikke for behandling av barn <4 år. **KOL:** Inhalasjonspulver: **Voksne:** 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig. Dosejustering ikke nødvendig for eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienter bør skylle munnen og gurgle halsen med vann etter hver inhalasjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Både heshet og candidainfeksjon kan forebygges ved gurgling av hals og skylning av munnen med vann etter inhalasjon. Symptombegynnende candidainfeksjon kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med preparatet fortsetter. Paradoksale bronkospasmer kan inntreffe umiddelbart etter dosering og preparatet seponeres da straks. Pasienten behandles deretter med korttidsvirkende bronkodilator til inhalasjon, med raskt innsettende effekt. Etter klinisk vurdering av pasienten gis alternativ terapi dersom det er nødvendig. Preparatet er ikke til behandling av akutte anfall, men for regelmessig behandling. Pasienten trenger en bronkodilator med raskt innsettende effekt og kort virketid (f.eks. salbutamol) til behandling av akutte symptomer. Dersom pasienten må øke forbruket av beta₂-agonister med kort virketid for å kon-

trollere symptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasienten bør kontakte lege. Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomer er potensielt livstruende og pasienten bør umiddelbart undersøkes av lege. En bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid. For pasienter med astma eller KOL bør en ved økende symptomer vurdere tilleggsbehandling med systemisk kortikosteroid og/eller et antibiotikum dersom det er en infeksjon med i sykdomsbildet. Systemiske effekter kan forekomme ved høye doser brukt over lengre tid. Ved langtidsbehandling av barn anbefales kontroll av høyde. Pga. mulig svekket binyrebarkrespons, bør pasienter som overføres fra oral steroidterapi til inhalasjonssteroid følges nøye og binyrebarkfunksjon kontrolleres jevnlig. Etter introduksjon av inhalasjonsbehandling, reduseres oral behandling gradvis. I tiden etter overføring fra peroral behandling kan pasientens binyrebarkrespons være svekket. Vurder tillegg av systemiske steroider ved stress, f.eks. forverring av astmaanfall, infeksjoner eller kirurgiske inngrep. Overgang fra systemisk behandling til inhalasjonssteroid kan også avdekke tidligere steroidmaskerte allergier. Disse behandles symp-tomatisk. Inhalasjonsbehandling kan i sjeldne tilfeller avdekke underliggende eosinofile lidelser (f.eks. Churg Strauss syndrom). Disse tilfellene har stort sett forekommet ved reduksjon i, eller opphør av kortikosteroidbehandling. En direkte årsakssammenheng er ikke fastlagt. Både selektive og ikke-selektive beta-blokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveidende grunner for bruk av disse. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom inkl. hjertearytmier, ubehandlet hypokalemi, lungetuberkulose og/eller tyreotoksikose.

Interaksjoner: Forsiktighet ved samtidig administrering av kjente sterke CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir) da det er sjans for økt systemisk eksponering av flutikasonpropionat.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: ikke klarlagt. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (ganespalte, forsinket forbering), som indikerer en mulig risiko for fosterskader. Kombinasjon av salmeterol og flutikason skal kun brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko. Overgang i morsmelk: Går over i melk hos rotte. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvires.

Bivirkninger: Som for salmeterol og flutikasonpropionat hver for seg. **Hypypie (>1/100):** Flutikasonpropionat: Candidainfeksjoner i munn og svelg, heshet, Salmeterol: Palpatasjoner, hodepine, tremor, muskelkramp, irritasjon i svelg. **Sjeldne (<1/1000):** Legemidler som inhaleres kan via uspesifikk mekanismer gi opphav til bronkospasme. Flutikasonpropionat: Overfølsomhetsreaksjoner. Det er rapportert noen få tilfeller av ødem i ansikt og svelg. Mulige systemiske effekter er: Binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert ben tetthet, katarakt og glaukom. Salmeterol: Hypokalemi, overfølsomhetsreaksjoner (utslett, ødem, angioødem), takykardi, artralgi, Arytmier (inkl. atrieflimring, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler) er rapportert hos utsatte pasienter.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer på overdosering av salmeterol er tremor, hodepine og takykardi. Behandling: Antidot er kardioselektiv beta-blokker som skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med preparatet må avbrytes pga. overdosering av betagonistkomponenten, bør hensiktsmessig steroidterapi opprettholdes. Ved overdosering kan hypokalemiendens forsterkes og kaliumbehandling bør overveies. Overdosering med flutikason er lite sannsynlig. Inhalasjon av flutikasonpropionat i doser som i betydelig grad overstiger anbefalte doser kan føre til forbigående binyrebarksuppresjon. Ved overdosering av flutikasonpropionat kan behandling fortsette i laveste effektive dose. Binyrebarkfunksjonene vil normaliseres i løpet av noen dager og dette kan verifiseres med plasmakortisolmålinger.

Egenskaper: Klassifisering: Kombinasjonspreparat av kortikosteroid med høy lokal antiinflammatorisk aktivitet (flutikason) og selektiv langtidsvirkende beta₂-agonist (salmeterol). **Virkningsmekanisme:** Flutikasonpropionat: Potent antiinflammatorisk effekt i lungene og forebygger eksaserbasjoner. Salmeterol: Relaksere bronkialmuskulatur og virker

symptomforebyggende. Den bronkodilatoriske effekten inntreffer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer. **Absorpsjon:** Flutikasonpropionat: Systemisk biotilgjengelighet er ca. 10-30%. Ubetydelig oral biotilgjengelighet (<1%). Salmeterol: Maks. plasmakonsentrasjon etter 1 dose (50 µg) er ca. 200 pg/ml. Proteinbinding: Flutikasonpropionat: I plasma ca. 90%. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat-reseptorkomplekset i lungevev: Ca. 10 timer. Terminal halveringstid ca. 8 timer. **Metabolisme:** Flutikasonpropionat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A til en inaktiv karboksylsyremetabolitt. Salmeterol: Utstrakt hydroksylering i lever. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet. **Utskillelse:** Flutikasonpropionat: Hovedsakelig via fæces. Clearance 1,1 liter/minutt. Salmeterol: Hovedsakelig via fæces.

Oppbevaring og holdbarhet: Inhalasjonsaerosol: Oppbevares ved <25°C. Beskyttes mot direkte sollys. Effekten av legemidlet kan reduseres dersom aerosolen er nedkjølt. Må ikke fryses.

Andre opplysninger: Inhalasjonsaerosol: Til inhalasjon ved hjelp av Diskus. Administreringsmåte: Se pakningsvedlegg. Inhalasjonsaerosol: Preparatet inneholder freeontrif drivgass. Volumatic inhalasjonskammer kan brukes som hjelpemiddel til inhalasjonsaerosolen. Volumatic har en enveisventil som hindrer at utåndingsluften kommer inn i inhalasjonskammeret. Høyst 2 spraydoser utløses i Volumatic og inhaleres derfra, om nødvendig i flere åndedrag. Ved behov gjenbesettes beholderen.

Rekvireringsregel: Inhalasjonsaerosol: Behandlingen bør være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin. Inhalasjonspulver: Behandlingen av barn skal være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin eller pediatri. Behandlingen av voksne bør være instituert ved sykehus eller av spesialist i lungemedisin.

Pakninger og priser: Inhalasjonsaerosol: 25/50: 120 doser kr 331,80, 25/125: 120 doser kr 467,80, 25/250: 120 doser kr 611,80. Inhalasjonspulver: 50/100: 60 doser kr 360,70, 3 x 60 doser kr 1075,40, 50/250: 60 doser kr 477,20, 3 x 60 doser kr 1413,00, 50/500: 60 doser kr 617,40, 3 x 60 doser kr 1954,90.

Priser av 06.2003 SPC: 09.07.2003 Oppdatert 31.07.2003

Referanser:

- Godkjent Felleskatalogtekt.
- D.A. Mahler, P. Wf, D. Horstman, C.-N. Chang & al., Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1084-91.
- J. Vestbo, R.A. Pauwels, P.M.A. Calverley, P.W. Jones & al., Salmeterol/fluticasone propionate combination produces improvement in lung function detectable within 24 hours in moderate to severe COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A89.
- P.M.A. Calverley, R.A. Pauwels, J. Vestbo, P.W. Jones & al., Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet 2003; 361: 449-56.
- J.B. Soriano, J. Vestbo, N.B. Pride, V. Kiri & al., Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur. Respir. J. 2002; 20: 819-25.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2 A, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon: 22 70 20 00 Telefaks: 22 70 20 04 www.gsk.no