

*Effekt*  
*Bivirkninger* × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

## Markedsføring af lægemidler har stor effekt – hvad er mekanismerne?

Af Jens Søndergaard\* og Morten Andersen\*

Ingen bør være i tvivl om, at lægemiddelindustrien har bidraget med udvikling af nye og gode lægemidler, der har reddet livet eller forbedret livskvaliteten for mange mennesker. Det er imidlertid lige så uomtvisteligt, at lægemiddelindustriens markedsføring har medvirket til overforbrug og anden uhensigtsmæssig brug af medicin til skade for mange patienter og med store økonomiske konsekvenser for samfundet.

Interaktionen mellem lægemiddelvirksomheder og læger har mange facetter. Lægemiddelvirksomhederne udvikler, producerer og markedsfører lægemidler og bidrager derved til samfundsøkonomien. Samtidig har virksomhederne stor interesse i at markedsføre deres produkter effektivt med henblik på at maksimere det økonomiske udbytte og kan derved bidrage til unødigt høje lægemiddeludgifter og uhensigtsmæssig anvendelse af lægemidler.

Læger siger ofte, at de qua deres akademiske tilgang og høje faglige integritet er modstandsdygtige over for markedsføring af lægemidler. Selv samme læger er mindre overbeviste

om, at deres kolleger evner at modstå markedsføringen! Patienterne derimod ved, at lægemiddelvirksomheder kan have en negativ indflydelse på lægers ordinationsmønstre.

Der er efterhånden i mange videnskabelige studier fundet klar sammenhæng mellem, at læger modtager goder fra lægemiddelvirksomheder, og at selv samme læger favoriserer virksomhedernes produkter. Herværende artikel vil dels kort redegøre for effekterne af nogle af de mange former, markedsføringen af lægemidler antager, dels informere om aftalen vedrørende lægers og apotekers samarbejde med lægemiddelvirksomheder.

### Information

Mange læger betragter besøg af lægemiddelrepræsentanter som en effektiv kilde til information, som ikke tilbydes af det øvrige sundhedsvæsen. Husby fandt i 1991 i sin undersøgelse omfattende 403 norske praktiserende læger og 174 lægemiddelrepræsentanter, at 92 % var tilfredse med den information, de fik af lægemiddelrepræsentanterne, og hele 68 % mente ikke, at lægemiddelvirksomheders markedsføring påvirkede deres valg af lægemidler. I kontrast hertil så 55 % af lægemiddelrepræsentanterne sælgerrollen

som deres hovedformål. Avorn og Chren interviewede 85 læger fra Boston om, hvorfra de fik deres information om et specifikt lægemiddel. Flertallet af lægerne angav, at lægemiddelvirksomheders markedsføring kun havde minimal indflydelse på deres lægemiddelvalg, mens akademiske kilder så som peer reviewede videnskabelige artikler havde overordentlig stor betydning. Men da lægerne fik testet deres viden, tillagde flertallet det konkrete lægemiddel egenskaber, som ikke var formidlet af akademiske kilder, men ensidigt formidlet af lægemiddelvirksomheder.

### Markedsføringsstrategi

Lang tid før et lægemiddel introduceres på markedet, udvikles lanceringsstrategierne. Strategierne omfatter identifikation af såkaldte »opinion leaders«, som er læger, der formodes at have en særlig indflydelse på deres kollegers lægemiddelpræferencer. Disse »opinion leaders« rekrutteres ved, at lægemiddelfirmaerne beder dem om deres rådgivning, inviterer dem til at deltage i advisory boards og holde oplæg på kongresser og møder. Kun de færreste kan modstå at blive spurgt til råds, og metoden er yderst effektiv til at komme tæt på de indfly-

\* Forskningsenhed for Almen Praksis, Syddansk Universitet, Odense

delsesrige læger og dermed påvirke dem. Andre veje i processen med at opbygge relationer er, at lægemiddelvirksomheder inviterer til deltagelse i fx styringskomiteer for diverse projekter, og at de sponsorerer og arrangerer traditionelle efteruddannelsesaktiviteter, symposier, kongresser og møder med henblik på at skabe opmærksomhed omkring en sygdom eller et lægemiddel samtidig med, at relationer til lægerne opdyrkes.

### Lægemiddelrepræsentanter

Besøg af lægemiddelrepræsentanter repræsenterer en af de mest effektive markedsføringsmetoder. Hyppig kontakt mellem læger og lægemiddelrepræsentanter er associeret med uhenigtsmæssige medicinordinationsmønstre. Repræsentanterne anvender en bred vifte af forskellige værktøjer. En dansk undersøgelse, hvor 47 praktiserende læger igennem et halvt år registrerede samtlige besøg af repræsentanter for lægemiddelindustrien, viste, at i flertallet af besøgene fik lægerne en form for gave, fx tilbud om deltagelse på kurser, kuglepenne og andre gadgets, forplejning og ikke mindst lægemiddelprøver til uddeling blandt patienterne. Lægemiddelrepræsentanten refererede ofte til videnskabelige artikler, speciallægers udsagn og forventede helbredsmæssige og økonomiske gevinster.

### Gaver og lægemiddelprøver

Der er særlig grund til at omtale udlevering af gaver og lægemiddelprøver. I en markedsføringskontekst anvendes gaver til at opdyrke sociale relationer og til at få lægerne til at føle sig taknemmelige og i »gæld« til lægemiddelfirmaet. Det er nok kun de færreste, der kan opretholde illusionen om, at større gaver ikke har indflydelse på lægers ordinationsvaner. Intuitivt vil man antage, at jo mindre værdi, gaven har, jo mindre markedsføringsmæssig effekt. Desværre kan den videnskabelige litteratur ikke understøtte den hypotese. Også små gaver kan være overordentligt effektive

markedsføringsværktøjer. Blandt de mest effektive virkemidler er de simple, nemlig mad, venskab og smiger, som alle er helt essentielle for opbygning af relationer imellem mennesker. En interessant observation er, at jo flere gaver læger modtager, jo større er deres tendens til at mene, at gaverne ikke påvirker deres medicinordinationsmønstre. Udlevering af lægemiddelprøver er en særdeles effektiv metode til at fremme salget af lægemidler. Rationalet er subtilt. En vareprøve kan ses som en gave både fra lægemiddelrepræsentanten til lægen og fra lægen til patienten. Udlevering af en lægemiddelprøve til en patient er derfor en stærk prædikator for, om patienten for fremtiden vil anvende lægemidlet. Lægen, der qua sin udlevering af lægemidlet til patienten kommer til at føle sig fortlørig med dette, vil i højere grad vælge det fremover. At lægerne på denne måde har mulighed for at »afprøve« et lægemiddel har derfor stor betydning for, om lægemidlet bliver en del af deres sortiment.

### Efteruddannelse og lægemiddelforsøg

Blandt andre effektive måder til at påvirke lægers ordinationsmønstre kan nævnes lægemiddelfirmasponsorerede efteruddannelse, betalt rejse, kost og logi ved diverse kurser og symposier, underholdning for læger og betaling af honorarer for foredragsvirksomhed. Når man ser på den tilgængelige viden, kan det undre, at lægernes arbejdsgever i Danmark i høj grad lader efteruddannelse af læger være baseret på sponsorering fra lægemiddelindustrien, som selvfølgelig har afgørende interesse i at fremme salget af bestemte produkter!

Mange læger deltager i lægemiddelforsøg, der er sponsorerede og ofte ledet af lægemiddelvirksomheder – forsøg, der oftest er helt legitime og et uundværligt led i bestræbelserne på at forbedre sygdomsbehandling. Det hævdes, at læger, der deltager i sådanne forsøg, opnår en større kli-

nisk kompetence. Andre mener, at der er tale om et effektivt markedsføringsværktøj. I en dansk undersøgelse af lægers deltagelse som investigatører i et randomiseret, kontrolleret studie sponsoreret af et lægemiddelfirma påvirkedes lægernes præferencer for sponsors produkter i en for sponsor gunstig retning, mens der ikke var målbar effekt på efterlevelsen af guidelines.

### Samarbejdsaftale

I Danmark har Lægeforeningen, Danmarks Apotekerforening, Lægemiddelindustriforeningen og Parallelimportørforeningen indgået en samarbejdsaftale om vilkårene for lægers og apotekeres samarbejde med lægemiddelvirksomheder. Samarbejdsaftalen er tiltrådt af Dansk Medicinsk Selskab og af Megros. Formålet med aftalen er – med udgangspunkt i fælles godkendte retningslinjer for samarbejdet – at sikre, at samarbejdet foregår således, at pressionsmuligheder og afhængighedsforhold parterne imellem er udelukket, og at parterne fremstår som uafhængige af hinanden. Aftalens parter har nedsat et uafhængigt fælles etisk nævnet: Nævnet for Selvjustits på Lægemiddelområdet (NSL), der påser, at det faglige samarbejde mellem sundhedspersoner og lægemiddelindustri sker i overensstemmelse med gældende regler, herunder samarbejdsaftalen, og at gældende love, regler og bestemmelser vedr. medicinsk informationsmateriale overholdes. I samarbejdsaftalen er anført, at lægemiddelvirksomheder ikke må yde økonomiske fordele til læger og apotekere m.fl. med det direkte eller indirekte formål at fremme salget af lægemidler, ligesom læger og apotekere m.fl. ikke må anmode om eller modtage sådanne ydelser. Forbudet omfatter dog ikke afholdelse af og sponsorering af specifikt faglige aktiviteter, repræsentation på et rimeligt niveau i forbindelse med reklameaktiviteter og arrangementer af faglig og videnskabelig karakter, gaver (naturalier) af ubetydelig værdi med tilknytning til

personens arbejde eller givet i forbindelse med modtagerens mærkedag. Læger, der tager initiativ til at ansøge en lægemiddelvirksomhed om økonomisk støtte, skal orientere NSL, så snart der ansøges om støtte. Anmeldelserne/orienteringerne til NSL skal foretages skematisk på en formular, der kan rekvireres fra NSL's sekretariat eller hjemmeside (www.nsl.dk).

### Sanktionsmuligheder

Nævnet kan anvende følgende sanktionsbeføjelser:

- Påtale/kritik
- Bøde
- Offentliggørelse i fagpressen eller i Nævnets årsberetning med angivelse af lægemiddelvirksomhedens eller sundhedspersonens navn og den pålagte bødes størrelse
- Pålæg til en lægemiddelvirksomhed om berigtigelse af ukorrekte oplysninger (sager om medicinsk informationsmateriale)

### Konklusion

Det må forventes, at lægemiddelvirksomheder i fremtiden vil lægge færre ressourcer på traditionel markedsføring. Lægernes råderum indskrænkes,

### Faktaboks

1. Der er stærk evidens for, at lægemiddelindustrien har afgørende indflydelse på lægers ordinationsmønstre.
2. Gaver er kraftige virkemidler i markedsføring, uanset værdien.
3. Lægemiddelrepræsentanter anvender mange forskellige virkemidler og har væsentlig indflydelse på lægemiddelpræferencer.
4. Sponsoreret efteruddannelse påvirker de deltagende lægers medicinordinationsmønstre.

da der i højere grad anvendes rekommandationslister og beslutningsstøttesystemer samtidig med, at de traditionelle virkemidler ved markedsføring i tiltagende grad begrænses og kontrolleres. Fokus for markedsføring kan derfor forventes flyttet fra læger til patienter, patientorganisationer, embedsmænd og politikere. Disse former for markedsføring kan ligeledes have alvorlige negative virkninger på lægemiddelforbruget.

De store beløb, som lægemiddelvirksomheder anvender til markedsføring, står i skærende kontrast til de relativt små beløb, sundhedsvæsenet anvender til at fremme rationel farmakoterapi. Vi anbefaler derfor, at sundhedsvæsenet afsætter langt større ressourcer til neutral informa-

tion om lægemidler og ikke mindst til efteruddannelse af læger. Det er pauvert, at det offentlige i meget høj grad overlader den opgave til dem, som har en udtalt kommerciel interesse i at fremme salget af specifikke lægemidler. Læger opfordres til ikke at modtage gaver fra lægemiddelvirksomheder, uanset værdi og type. Der er tilstrækkelig evidens for, at vi læger påvirkes i en ugunstig retning – til skade for vort omdømme og ikke mindst samfund og patienter. Endelig bør læger allerede fra deres spæde start på medicinstudiet undervises i effekt af medicinindustriens markedsføring.

### Referencer

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

## Fornuftig lægemiddelbehandling

Af Dorte Glintborg og Niels C Heebøll-Nielsen, IRF.

Novemberrummet af Rationel Farmakoterapi indeholdt et indlæg om fornuftig lægemiddelbehandling. Indlægget peger på, at etodolac er dyrere end ibuprofen og sjældent eller aldrig er bedre. Det nævnes også, at præparater med oxycodon ikke har fordele frem for morfinpræparater, som er meget billigere.

Disse argumenter har Norpharma protesteret imod, og firmaet kritiserer endvidere, at »påstande om forskelle mellem lægemidler i alle afsnit er angivet uden referencer, uden hensyntagen til forskelle i væsentlige bivirkninger og er skrevet i et sprog, der kan

betvivle objektiviteten af IRFs rekommandationer af lægemidler i de anførte lægemiddelgrupper«.

Til dette kritikpunkt skal fremhæves, at argumenterne i artiklen er baseret på den Nationale Rekommandationsliste, som er udarbejdet af en specialistgruppe, hvis medlemmer er udpeget af de relevante specialeselskaber uafhængigt af IRF. Rekommandationerne har endvidere været i høring hos selvsamme specialeselskaber, Lif, Danske regioner samt relevante patientforeninger, herunder Gigtforeningen. Samtlige referencer findes på (1).

I det følgende skal kort gengives specialistgruppens konklusioner vedr. etodolac og depotoxycodon (OxyCon-tin).

### Etodolac

I gruppen af NSAID er følgende stoffer med forbehold for særlige tilfælde rekommanderet som ligeværdige mht. effekt og bivirkninger anvendt i de angivne ækvivalente doser:

- Ibuprofen 1.200 mg
- Dexibuprofen 600 mg
- Etodolac 400 mg
- Nabumeton 1.000 mg
- Naproxen 500 mg.

Intet præparat anbefales som bedre end andre.

Der er ingen tvivl om, at etodolac, som er en selektiv COX-2-hæmmer, er blandt de NSAID, som har den laveste gastrointestinale risiko, men dermed ikke sagt, at etodolac har større gastrointestinal sikkerhed end ibuprofen, ligesom man samtidig må se på den kardiovaskulære sikkerhed.

Problemet er, at der findes meget få langtidsundersøgelser, hvor etodolac er sammenlignet med andre NSAID. Norpharma henviser til et enkelt arbejde (2), som angiveligt skulle vise, at etodolac 300 og 1.000 mg dgl. giver mindre risiko for ulcus og blødning end en alt for høj dosis ibuprofen 2.400 mg dgl., og selv om der hos nogle patienter i undersøgelsen også anvendes en for høj dosis etodolac ift. til, at anbefalet maksimaldosis er 600 mg dgl., kan man ikke konkludere, at etodolac er mere sikkert end ibuprofen i de normalt anbefalede doser. Undersøgelsen er af ringe kvalitet med metodemæssige problemer såsom manglende redegørelse for, hvordan randomiseringen eller blindingen er foretaget, og hvordan ca. 20 % af patienterne, som fik lavdosissteroid (<5 mg prednisolon), var fordelt i de forskellige grupper. Endelig fremgår det ikke, hvordan »ulcus og blødning« er defineret. Er det kun de komplicerede gastrointestinale hændelser, som indgår, eller har man også medtaget symptomatiske ulcera, som det fx var tilfældet i det tidligere CLASS-studie med celecoxib, som blev stærkt kritiseret for selektiv datarapportering.

Hvad angår den kardiovaskulære sikkerhed er sagen imidlertid en helt anden.

Det er i de seneste år blevet kendt, at NSAID med især stor COX-

2-selektivitet øger risikoen for kardiovaskulære hændelser. Etodolac er ifølge produktresuméet en selektiv COX-2-hæmmer. I et netop udarbejdet holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab konkluderede man således (3), at

- NSAID-præparater som overvejende udviser COX-2-selektive egenskaber såsom rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam og meloxicam må betragtes som havende en højere kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1-selektive NSAID-præparater som f.eks. acetylsalicylsyre (højdosering), naproxen og ibuprofen.
- Hvis NSAID-behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom er nødvendig, bør man vælge et mere COX-1-selektivt NSAID-præparat og behandle med mindst mulige dosis (eks. naproxen  $\leq$  500 mg dgl. eller ibuprofen  $\leq$  1.200 mg dgl.) i så kort en periode som muligt.

Ud fra en samlet vurdering af gastrointestinal og kardiovaskulær sikkerhed må IRF ligesom Dansk Cardiologisk Selskab konkludere, at ibuprofen trods alt er et mere sikkert valg end etodolac, og så er det i øvrigt væsentligt billigere. Etodolac 400-600 mg/døgn koster 6,46-9,82 kr. mod ibuprofen 1.200-(1.800) mg/døgn 1,02-1,44 kr.

#### Oxycodon

Af Den Nationale Rekommandationsliste fremgår, at oxycodon i depotform (OxyContin) og morfin i depotform (Contalgin, Depolan, Doltard, Malfin) er ligeværdige. Dette udsagn står i kontrast til Norpharmas argumenter om, at OxyContin har færre bivirkninger

ger end morfin samt en mere forudsigelig farmakokinetik på grund af højere biotilgængelighed, som gør, at det kan optitreres hurtigere.

Om bivirkningerne konkluderede specialistgruppen følgende:

- Der er i enkelte studier fundet mindre, men ikke konsistente forskelle i bivirkninger mellem morfin og andre opioider. Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er holdepunkter for klinisk betydende forskelle i bivirkninger som kvalme, opkastning, obstipation, kløe, hallucinationer, sedation og toleransudvikling.

Vedr. argumentet om hurtigere optitrering, som i høj grad er blevet praksis på ortopædkirurgiske afdelinger, konkluderede specialistgruppen:

- Forskellen er ikke vist i kliniske studier, og specialistgruppen har ikke fundet denne forskel klinisk relevant.

Nyere studier fra USA antyder endvidere, at oxycodon har et større misbrugs-potentiale en morfin (4,5).

Prisen for ækvivalente døgndoser fx OxyContin 40 mg *versus* Contalgin 60 mg er hhv. 20,52 kr. og 5,78 kr.

#### Referencer

1. <http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/>.
2. David H Neustadt. Double blind evaluation of the longterm effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; (suppl 47)24: 17-22.
3. [http://www.cardio.dk/sw10429.asp#516\\_13518](http://www.cardio.dk/sw10429.asp#516_13518)
4. Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Munoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). Pain Med 2007; 8: 157-70.
5. Davis WR, Johnson BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. Drug Alcohol Depend 2008; 92: 267-76.