

Luu struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate ravimite kasutamine Eestis

Katre Maasalu
SA TÜ Kliinikumi Traumatoloogia ja Ortopeedia kliinik, ortopeed

Olulisim ning sagedaim luu struktuuri ja mineraliseerumise häirega seotud haigus on osteoporoos. Vananedes luude ainevahetus muutub, luukoe lagunemine muutub kiiremaks uue luukoe tekkimisest, luukoe kvaliteet halveneb ning kujuneb osteoporoos ja luud murduvad kergesti. Tingituna mitmetest teguritest, nagu elanikkonna vananemine, elustiili ja toitumisharjumuste muutused, täheldatakse pidevat luumurdude arvu kasvu kogu maailmas. Osteoporoosilised murrud põhjustavad valu, elukvaliteedi halvenemist, sageli invaliidistumist. See on ka põhjus, miks tänapäeva ravimitööstuses pööratakse suurt rõhku luu struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate ravimite väljatöötamisele.

Osteoporoosi ravi eesmärgiks on ennetada osteoporoosi kujunemist, peatada edasine luumassi vähenemine ning vähendada osteoporoosist tingitud murdude riski. Tänapäeval on lai valik efektiivseid farmakoloogilise ravi võimalusi, mis toimivad kiiresti ning vähendavad aastaga luumurru riski sõltuvalt luumurru lokalisatsioonist kuni 65%.

Ravides luude metaboolseid haigusi, mida iseloomustab intensiivne luukoe resorptsioon, on bisfosfonaadid esmavaliku preparaadid. Nende kasutamise tulemusel luude mass suureneb ning osteoporoosist tingitud luumurdude arv väheneb. Nad inhibeerivad luu resorptsiooni, vähendades osteoklastide kujunemist ja aktiivsust ning suurendades nende apoptoosi.

The Consumption of Drugs Affecting Bone Structure and Mineralization in Estonia

Katre Maasalu
SA Tartu University Hospital
Traumatology and Orthopaedics Clinic
Orthopedist

The most significant and most frequent disease associated with problems with bone structure and mineralization is osteoporosis. Bone metabolism changes with age, the disintegration of bone tissue exceeds the integration of new tissue, the quality of bones diminishes, develops osteoporosis develops and bones break easily. Due to several factors, like the aging of the population and changes in lifestyle and diet, a constant increase in the number of fractures is observed all over the world. Osteoporotic fractures cause pain, degradation of life quality and often disable people. These are also the reasons why nowadays the drug industry pays a lot of attention to the development of drugs that affect bone structure and mineralization.

The purpose of osteoporosis treatment is to prevent the development of osteoporosis, stop the decrease of bone mass and reduce the risk of osteoporosis induced fractures. Today there is a wide selection of effective pharmacological treatment options that quickly take effect and reduce fracture risk, depending on localization, by up to 65%.

Bisphosphonates are the preparations of choice when treating metabolic diseases of bones that are characterized by the quick resorption of bone tissue. As a result of their consumption bone mass increases and the number of osteoporosis induced fractures decreases. They inhibit bone resorption decreasing osteoclast formation

Enimkasutatavad bisfosfonaadid on alendronaat, ibandronaat ja risedronaat. Viimastel aastatel on lisandunud ka intravenoosselt manustatav zoledronaat.

Viimase kümne aasta jooksul on luude struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate ravimite kasutamine Eestis oluliselt muutunud. Kui paljude haiguste ravimisel on pikaajased traditsioonid, siis osteoporoosi hakati Eestis ravima veidi enam kui kümme aastat tagasi ning algselt kasutati bisfosfonaate.

Kümne aastaga on luukoe struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate ravimite kasutamine märkimisväärselt suurenenud. Alates 2000. aastast on ravimite kasutamise relatiivne suurenemine olnud ~30% igal aastal, viimasel kahel aastal on see veidi pidurdunud, olles ~15% aastas. Kui aastal 2000 oli luukudet mõjutavate ravimite kasutamine 0,21 DPD/1000/ööpäevas, siis 2010 juba 4,58, mis tähendab ligikaudu 20-kordset tõusu. Ravimite kasutamise tohutu kasv on kindlasti seotud nii arstide kui ka patsientide teadlikkuse tõusuga, kuid tõenäoliselt on väga oluline osa ka ravimite hinna langusel ja ravimisoodustuse tekkimisel osteoporoosi põdevatele luumurdudega patsientidele.

Osteoporoosiravis enimkasutatavad ravimirühmad on bisfosfonaadid ning bisfosfonaatide kombinatsioonid. Esimene Eestis laiemalt kasutatud bisfosfonaat oli alendronaat, millele lisandusid 2002. aastal risedronaat ning 2005. aastal ibandronaat. Bisfosfonaatide gruppi kuulub ka intravenoosselt manustatav zoledronaat, kuid selle kasutamine on kõikidel aastatel jäänud alla 0,01 DPD/1000/ööpäevas. Aastani 2005 moodustasid bisfosfonaadid 100% kasutatud ravimitest.

Puhastele bisfosfonaatidele lisandus Eestis 2006. a ka kombineeritud bisfosfonaat (alendronaat + kolekalsiferool), mille kasutamist registreeritakse

and activity, and increasing their apoptosis. The most used bisphosphonates are alendronate, ibandronate and risedronate. During recent years intravenously administered zoledronate has been added to the selection.

The consumption of drugs affecting bone structure and mineralization has changed dramatically over the past 10 years. While there are long traditions of treating various other diseases, the treatment of osteoporosis started in Estonia about 10 years ago, with bisphosphonates being initially used.

Over the past 10 years the consumption of drugs affecting bone structure and mineralization has increased substantially. The relative increase in consumption has been ~30% each year since the year 2000; in the last 2 years the increase has slowed a bit being ~15% a year. While in 2000 the consumption of drugs affecting bone tissue was 0.21 defined daily doses per 1000 persons per day (DDD/1000/day), in 2010 the number was 4.58; this is around a 20-fold increase. The vast increase in consumption is definitely linked to the better awareness of doctors and patients, but also to the reduction of prices and higher compensation for patients with osteoporotic fractures for these medicines.

The most used groups of medicines in osteoporosis treatment are bisphosphonates and combinations with bisphosphonates. The first more widely used bisphosphonate in Estonia was alendronate to which risedronate and ibandronate were added in 2002 and 2005 respectively. Intravenous zoledronate also comprises to the group, but its consumption has stayed under 0.01 DDD/1000/day each year. Until the year 2005 bisphosphonates made up 100% of the medicines used.

The combination of alendronate and colecalciferol was introduced in Estonia, in addition to bisphosphonates, in 2006.

bisfosfonaatidest eraldi. Kombineeritud ravimi kasutamine on igal aastal suurenenud ning 2010. aastaks möödunud ka tavalistest bisfosfonaatidest, olles 2,42 DPD/1000/ööpäevas.

Kui arvesse võtta nii kombineeritud kui ka puhtad bisfosfonaadid, siis moodustas nende kasutamine 2010. aastal 98,7% kõigist luude struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavatest ravimitest (4,52 DPD/1000/ööpäevas).

2005. aastast on kasutusel ka uut ravimgruppi esindav strontsiumranelaat. Kuigi strontsiumranelaadid kasutamine on selle ajaga tõusnud 16,7 korda, on tema üldine kasutamine siiski tagasihoidlik, moodustades 2010. aastal 1,3% ehk 0,06 DPD/1000/ööpäevas.

Luukoe struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate preparaatide hulka lisandus Eestis 2010. aastal veel denosumab. Kuna ravim registreeriti alles aasta lõpus, siis pole see teiste ravimite kasutamisega võrreldav.

Kõrvutades Eesti andmeid Põhjamaade (Rootsi, Taani, Norra, Island) andmetega, selgub ravimite kasutamises nii sarnasusi kui ka olulisi erinevusi.

Valdava enamiku kasutatavatest ravimitest moodustavad nii Eestis kui ka Põhjamaades bisfosfonaadid koos kombineeritud vormidega. Samuti on nii Eestis kui ka mujal tavaliste bisfosfonaatide kasutajate arv püsinud viimasel paaril aastal suhteliselt stabiilsena. Väga oluliselt aga erineb kasutajate hulk: Eestis 2 DPD/1000/ööpäevas ja Põhjamaades keskmiselt 9 DPD/1000/ööpäevas.

Samas kui Eestis on alates registreerimisest kiirelt kasutajaid võitnud kombineeritud bisfosfonaat, siis eelnevalt mainitud riikides on kasutajate arv jäänud aastate vältel tagasihoidlikuks ning Eestis kasutatakse üle 8 korra rohkem kombineeritud ravimeid kui Põhjamaades. Näiteks 2009. aastal oli Eestis

The combination products consumption is recorded separately from single products. The consumption of combination products has increased each year and exceeded the consumption of single products in 2010 with 2.42 DDD/1000/day.

Sole use and combinations of bisphosphonates put together constitute 98.7% of the total drugs affecting bone structure and mineralization consumption (4.58 DDD/1000/day).

Since 2005 a representative of a new drug class – strontium ranelate has been used in Estonia. Though its consumption has increased 16.7 times, since its introduction, it is still marginal, constituting 1.3% (0.06 DDD/1000/day) of the total of the drug class. Denosumab has also been added to the list of drugs affecting bone structure and mineralization in 2010, but since it was authorized only at the end of the year its consumption is not yet comparable to other drugs.

Comparing Estonian consumption to the Nordic countries (Denmark, Iceland, Norway and Sweden) several similarities, as well as discrepancies are revealed. The most used drugs, both in Estonia and in the Nordic countries, are bisphosphonates and combinations with bisphosphonates. Also the number of patients of single products has stayed relatively unchanged both in Estonia and in the other countries. However, the number of patients varies substantially with 2 DDD/1000/day in Estonia and 9 DDD/1000/day on average in the Nordic countries. But while in Estonia the combination products have rapidly been increasing in consumption since their authorization, in the aforementioned countries the number of patients has stayed rather modest and the consumption of combinations in Estonia exceeds that of the Nordic countries by 8-fold. For instance the consumption of combinations with bisphosphonates was 1.77 DDD/1000/day in Estonia, 0.4 in

kombineeritud bisfosfonaadi kasutamine 1,77; Taanis 0,4; Rootsis 0,27; Islandil 0,12 ja Norras 0,06 DPD/1000/ööpäevas. Kui kokku võtta nii bisfosfonaadid kui ka nende kombineeritud vormid, siis kasutamise erinevus nii märkimisväärne enam ei ole ehk Eestis 4,52 ja Põhjamaades keskmiselt 9 DPD/1000/ööpäevas.

Strontsiumranelaadid kasutajate hulk Eestis ja Põhjamaades oluliselt ei erine, jäädes alla 2% kõigist luude struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavatest ravimite kasutamisest. Denosumab on ka teistes riikides eelmisel aastal registreeritud ning mingeid järeldusi kasutamise kohta hetkel teha ei saa.

Kokkuvõtteks on Eestis võimalused osteoporoosi raviks sarnased teiste riikidega, kuid võrreldes Põhjamaadega on meie luukudet mõjutavate ravimite kasutamine siiski väiksem. Kuna paljudel juhtudel on võimalik luude kvaliteeti mõjutada nii, et vältida või oluliselt vähendada luumurdude tekkimist, siis tõenäoliselt luu struktuuri ja mineraliseerumist mõjutavate ravimite kasutamine lähiaastatel jätkuvalt suureneb. Ravimi valik sõltub patsiendi meditsiinilisest vajadusest (osteoporoosi tüüp, raskusaste, riskitegurite esinemine), kaasnevatest haigustest ja elustiilist, kuid muutusi võib tuua ka uute ravimite lisandumine. Kindlasti peab arvestama seda, et osteoporoos on krooniline haigus ning osteoporoosi ravi peab kestma aastaid.

Esitatud numbrid näitavad ravimite kasutamist DPD/1000/ööpäevas ja ei näita tegelikku isikute arvu. Seega on võimalik, et osteoporoosi ravimeid kasutab mitu korda rohkem patsiente, kuid nad ei tarvita ravimeid tootja poolt soovitatud annustes. Kliinilistes uuringutes näidatud efektiivsus on saavutatav ainult sama aja ning sarnase ravisoostumuse tingimustes. Ei ole mõtet planeerida lühikesi, mõnekuulisi ravikuure, sest luutiheduse langust pärssivat ning

Denmark, 0.27 in Sweden, 0.12 in Iceland and 0.06 in Norway. When bisphosphonates and combinations with them are put together then the consumption difference in Estonia and in the Nordic countries is not so great with 4.52 and 9 DDD/1000/day in Estonia and in the Nordic countries respectively.

The consumption of strontium ranelate does not differ much in Estonia from the Nordic countries and is below 2% of total consumption of drugs affecting bone structure and mineralization. Denosumab was also only authorized in the Nordic countries other countries at the end of last year so no conclusions can be drawn about its consumption at the moment.

In conclusion the opportunities for osteoporosis treatment are similar in Estonia to the Nordic countries, but the Estonian consumption of drugs affecting bone tissue is nevertheless smaller. As in a lot of cases the quality of bones can be affected to prevent or substantially reduce fractures, the consumption of drugs affecting bone structure and mineralization will probably continue to rise in upcoming years. The choice of medicine depends on patient medical needs (type of osteoporosis, severity, other risk factors), concomitant diseases and lifestyle, when new medicines are added to the market the choices may change. It has to be kept in mind that osteoporosis is a chronic disease and its treatment will last for years.

The numbers mentioned above give the consumption in defined daily doses per 1000 inhabitants per day and do not reflect the actual number of patients. So it is possible that a lot more people are using antiosteoporotic medicines, but they may not do so in recommended doses. The effectiveness shown in clinical trials can only be achieved with the same duration of and compliance to treatment. It is not reasonable to plan short courses of treatment lasting a few months because effects that reduce the bone density

luumurdude riski vähendavat tulemust sellistest ravikuuridest ei ole oodata.

decrease and fracture risk are not to be expected with such courses.

ATC code	ATC group	DDD/1000 inhabitants/day					Relative change (%)
		2006	2007	2008	2009	2010	
M05	DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	1,39	2,07	3,38	3,90	4,58	+17
M05B	DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	1,39	2,07	3,38	3,90	4,58	+17
M05BA	Bisphosphonates	0,83	1,14	2,41	2,09	2,10	
	Alendronic acid (DDD 10 mg)	0,45	0,35	1,17	0,78	0,65	-17
	Ibandronic acid (DDD 5 mg)	0,04	0,52	0,79	0,86	0,92	+7
	Risedronic acid (DDD 5 mg)	0,34	0,27	0,44	0,44	0,52	+18
M05BB	Bisphosphonates, combinations	0,52	0,89	0,93	1,77	2,42	+37
	Alendronic acid+Colecalciferol (DDD 10 mg)	0,52	0,89	0,93	1,77	2,42	+37
M05BX	Other drugs affecting bone structure and mineralization	0,04	0,04	0,04	0,04	0,06	+50
	Strontium ranelate (DDD 2 g)	0,04	0,04	0,04	0,04	0,06	+50

Luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavate ainete (M05B) kasutamine 2001–2010
Consumption of drugs affecting bone structure and mineralization (M05B) 2001–2010

