

# HOW TO MANAGE HIGH-RISK OSTEOPOROSIS PATIENTS WITH COST-BENEFIT



ผู้ดำเนินการบรรยาย

**รศ.นพ.พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์**  
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## BURDEN OF OSTEOPOROSIS

รศ.นพ.พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์

โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) พบถึง 1 ใน 3 ของสตรีวัยหมดประจำเดือน และ พบ 1 ใน 5 ของผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ประมาณการว่าในปี ค.ศ.2050 ทั่วโลกจะมีผู้ป่วยกระดูกหักจากกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นปีละประมาณ 6.2 ล้านราย โดยเฉพาะในภูมิภาคเอเชียจะมีผู้สูงอายุกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนสูงที่สุด โดยในปี ค.ศ.2050 จะมีจำนวนผู้ป่วยกระดูกหักจากกระดูกพรุนสูงถึงประมาณ 3.2 ล้านราย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าปัญหาโรคกระดูกพรุนมีความรุนแรง และที่สำคัญก็คือว่าผู้ป่วยกระดูกหักจากกระดูกพรุนโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ มีอัตราการเสียชีวิตในช่วง 1 ปีแรก เกือบ 20% นอกจากนี้ ภาวะกระดูกหักจากกระดูกพรุนยังเพิ่ม morbidity และ disability ให้กับผู้ป่วยอีกด้วย โดยพบว่าประมาณ 40% ของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากกระดูกพรุนถึงไม่สามารถเดินได้ด้วยตัวเอง ขณะที่ประมาณ 50% ต้องอาศัยอุปกรณ์ช่วยเดิน และประมาณ 30% มีปัญหา life-long deformity หรือ disability นอกจากนี้ ผู้ป่วยกระดูกพรุนจำนวนมากยังมีอาการปวดหลังซึ่งสร้างความทุกข์ทรมานเป็นอย่างยิ่งให้กับผู้ป่วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ



ผู้บรรยาย

**ศ.นพ.วิวัฒน์ วจนะวิศิษฐ์**  
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล

## HOW TO MANAGE HIGH-RISK

## OSTEOPOROSIS PATIENTS WITH COST-BENEFIT

ศ.นพ.วิวัฒน์ วจนะวิศิษฐ์

ปัจจุบันแนวโน้มในการรักษาโรคกระดูกพรุนจะเน้นเรื่อง high-risk osteoporosis โดย high risk ที่ว่านี้ก็คือ high risk ต่อ new (incident) fracture หรือกระดูกหักใหม่ โดยมี key concept ของการรักษาผู้ป่วยกระดูกพรุนแบบใหม่ ก็คือพยายามป้องกันไม่ให้เกิด secondary fracture โดยในปี ค.ศ.2019 คณะผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน (Postmenopausal Osteoporosis; PMO) กลุ่มหนึ่งใน Endocrine Society ของสหรัฐอเมริกา ได้รวบรวมข้อมูลที่ประกอบด้วย Systematic review 2 การศึกษา และ meta-analysis 1 การศึกษา มาทำการวิเคราะห์ให้เป็น evidenced-based ซึ่งข้อมูลที่เลือกนำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลจาก Randomized Controlled Trial (RCT) ใน PMO แล้วนำมาประเมินเฉพาะเรื่อง management of osteoporosis โดยข้อมูลที่รวบรวมได้เกี่ยวกับ risk of fracture (หมายถึง new fracture) ที่ตอบสนองต่อการรักษา ในส่วนของ vertebral fracture ซึ่งเป็น 1 ใน 3 ของ fractures ที่เรามุ่งป้องกันใน PMO พบว่า bisphosphonates ซึ่งเป็นยากลุ่มที่นิยมใช้ในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนมานานแล้ว และเราต่างก็

คุ้นเคยกับยาในกลุ่มนี้เป็นอย่างดี ไม่ว่าจะเป็น zoledronic acid, risedronate หรือ alendronate รวมทั้ง ibandronate สามารถป้องกัน vertebral fracture ได้ค่อนข้างดี ขณะที่ใน hip fracture ซึ่งเราให้ความสนใจกันมากที่สุดเนื่องจากมี morbidity และ mortality สูง พบว่า zoledronic acid และ risedronate ลด hip fracture ได้ดี ส่วนในการลด non-vertebral fracture ก็เช่นเดียวกันพบว่ายาในกลุ่ม bisphosphonates ที่ลด non-vertebral fracture ได้ดีก็คือ zoledronic acid และ risedronate

ส่วน key points ที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากทั้ง systemic reviews และ meta-analysis ก็คือ เราควรจะรักษา high-risk individuals แต่ละราย โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติกระดูกหักจากกระดูกพรุนมาก่อน โดยการรักษาผู้ป่วยที่มี high risk ของ new fracture มี cost-effectiveness หรือจะประหยัดเงินในการรักษามากกว่าการรักษาด้วยการประเมิน T-score ขณะที่วิธีการประเมิน risk fracture (new fracture) assessment และ intervention thresholds ขึ้นอยู่กับแต่ละประเทศ เช่น ในประเทศไทยประเมินด้วยการใช้ FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) และใช้ค่า intervention thresholds ที่ 3% สำหรับ hip fracture และ 10% สำหรับ major osteoporosis fracture และแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates และ denosumab เป็น first therapeutic choice สำหรับสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มี high risk of fracture โดยแนะนำให้ประเมิน fracture risk ใหม่ใน 5-10 ปี ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม denosumab ให้ประเมิน fracture risk ใหม่ใน 5-10 ปี และให้ monitor BMD (bone mineral density) ทุก 1-3 ปี ใน high-risk individuals ที่มี low BMD

ข้อมูลต่าง ๆ ที่วิเคราะห์จากทั้ง systemic reviews และ meta-analysis ตามที่กล่าวมา นำมาสู่การประกาศใช้ Clinical Practice Guideline (CPG) สำหรับรักษา PMO ของ Endocrine Society ในปี ค.ศ.2020 โดยแบ่งผู้ป่วย PMO ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ low/moderate risk และ high/very high risk โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย PMO มียาในกลุ่มต่าง ๆ ที่แนะนำให้ใช้ได้คือ ยาในกลุ่ม bisphosphonates และ biologic agents ได้แก่ denosumab, teriparatide และ abaroparatide โดยจำเป็นต้องให้เสริมด้วย calcium และ vitamin D เป็นพื้นฐานอย่างเพียงพอกับผู้ป่วยแต่ละรายด้วยเสมอ

ส่วนคำจำกัดความของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น high-risk group ก็คือ มี prior spine หรือ hip fracture, มี BMD T-score เท่ากับหรือน้อยกว่า -2.5 ที่ spine, neck หรือ total hip หรือมี 10-year risk of hip fracture ที่ประเมินด้วย FRAX score ตั้งแต่ 3% หรือตั้งแต่ 10% ขึ้นไป สำหรับ major osteoporotic fracture โดยแนะนำให้ทำ re-assessment สำหรับ fracture risk และ BMD ทุก ๆ 2-4 ปี และแนะนำให้ re-initiate anti-osteoporotic therapy เมื่อมี new fracture เกิดขึ้น หรือมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ BMD

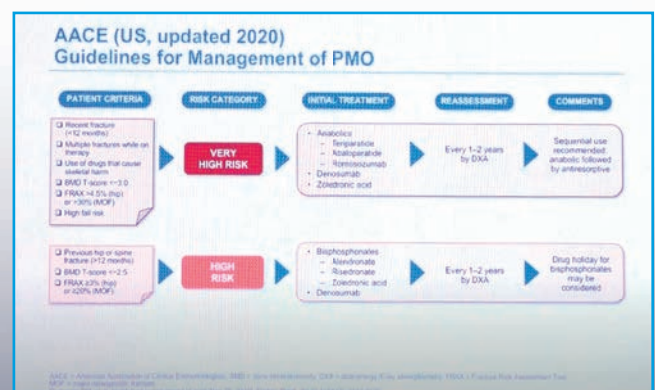
โดย CPG ของ Endocrine Society มีคำแนะนำสำหรับการใช้ pharmacological management ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีกระดูกพรุน คือ ถ้าเป็น very high risk แนะนำให้ใช้ anabolic agent แล้วตามด้วย anti-resorptive agent ส่วนถ้าเป็น high risk แนะนำให้ใช้ bisphosphonate หรือ denosumab

**Endocrine Society (Global, updated 2020) Algorithm for Management of PMO**

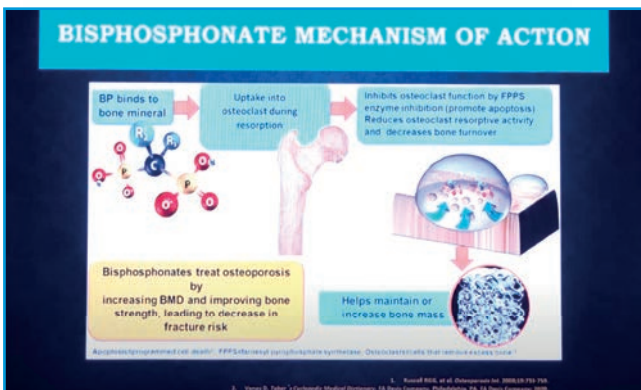
Society	Endocrine Society (ENDO)	Updated	2020
Risk Category	Patient Criteria	Treatment	Reassessment
<b>Very High Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe or multiple vertebral fractures</li> <li>BMD T-score &lt;-2.5 and any fracture(s)</li> <li>Bisphosphonate failure (fractures or loss of BMD while on treatment) or ONJ/AFF while on AR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anabolics               <ul style="list-style-type: none"> <li>Teriparatide</li> <li>Abaloparatide</li> <li>Romosozumab</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Every 1-3 y by DXA</li> </ul>
<b>High Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recent hip or spine fracture</li> <li>BMD T-score &lt;-2.5 at hip or spine</li> <li>FRAX ≥ 3% hip or ≥ 20% MOF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bisphosphonates</li> <li>Denosumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Every 1-3 y by DXA</li> </ul>

*Comments: Imminent fracture risk included; Drug holiday included; Recent fracture is not defined.*

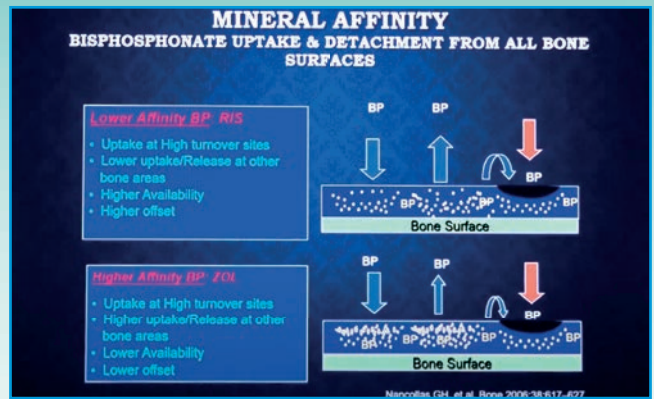
ขณะที่ใน guidelines สำหรับ postmenopausal osteoporosis ของ ACCE (American Association of Clinical Endocrinologists) ที่ updated ล่าสุดในปี ค.ศ.2020 กำหนดนิยามของ very high risk คือ มี recent fracture ครั้งล่าสุดเกิดขึ้นภายในเวลาน้อยกว่า 12 เดือน แต่ถ้าเกิดขึ้นมานานกว่า 1 ปี ถือเป็น prior fracture, มี multiple fractures ขณะที่กำลังอยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยา anti-osteoporotic ตัวใดหรือกลุ่มใดก็ตาม, มี BMD T-score น้อยกว่า -3.0 หรือมี FRAX score มากกว่า 4.5% ขึ้นไป สำหรับ hip และมากกว่า 30% สำหรับ major osteoporotic fracture โดย initial treatment สำหรับ very high risk group แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม anabolic agents ได้แก่ teriparatide, abaloparatide หรือ romosozumab แล้วประเมิน risk fracture ซ้ำทุก ๆ 1-2 ปี ด้วย dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ส่วน high risk group คือ มี previous hip หรือ spine fracture, มี BMD T-score น้อยกว่า -2.5 และมี FRAX score ตั้งแต่ 3% ขึ้นไป สำหรับ hip และตั้งแต่ 20% ขึ้นไป สำหรับ major osteoporotic fracture โดยแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ได้แก่ alendronate, risedronate และ zoledronic acid หรือใช้ denosumab แล้วประเมิน risk fracture ด้วย DXA ทุก ๆ 1-2 ปีเช่นกัน และโดยเฉพาะการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ต้องมี drug holiday ด้วย



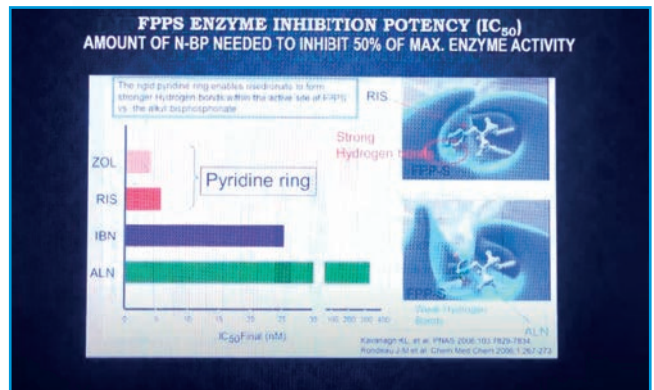
สำหรับยารักษาโรคกระดูกพรุนที่เป็นที่นิยมเลือกใช้ใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates เป็นยาที่เราคุ้นเคยและนิยมใช้กันมานานแล้ว ซึ่งราว ๆ 70-80% ของการรักษาผู้ป่วยกระดูกพรุนในปัจจุบัน มีแนวโน้มของการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates มากกว่ายากกลุ่มอื่น ๆ โดยในที่นี่จะกล่าวถึงเฉพาะยากกลุ่ม bisphosphonates รุ่นหลัง ๆ ที่เป็น second generation และ third generation โดย second-generation bisphosphonates ได้แก่ pamidronate, alendronate และ ibandronate เป็น bisphosphonates ที่มี alkyl-amino side chains แบบ linear ส่วน third-generation bisphosphonates ได้แก่ risedronate และ zoledronate หรือ zoledronic acid เป็น bisphosphonates ที่มี heterocyclic rings ซึ่งเนื่องจากโมเลกุลของยากกลุ่ม bisphosphonates มีความเสถียรมาก จึงไม่ถูกทำลายโดยกรดหรือด่าง และไม่ถูกย่อยโดยเอนไซม์ใด ๆ ทั้งสิ้น กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม bisphosphonates หลังจากรับประทานหรือฉีดเข้าไป จะถูก uptake เข้าไปจับกับกระดูกอย่างรวดเร็ว ประมาณ 50-60% ส่วนยาที่เหลือจะถูกขับออกของไตทั้งหมด ยากกลุ่ม bisphosphonates รักษาโรคกระดูกพรุนด้วยการเพิ่ม BMD และ improve bone strength ซึ่งจะนำไปสู่การลดลงของ fracture risk



การที่จะดูว่ายาในกลุ่ม bisphosphonates ตัวไหนมี efficacy ดีกว่ากัน เราจะพิจารณาคคุณสมบัติ 2 ประการ คือ bone mineral affinity หรือความสามารถในการเกาะหรือจับกับกระดูก และความสามารถในการ inhibit FPPS (Farnesyl Pyrophosphate Synthetase) enzyme โดยคุณสมบัติในแง่ bone mineral affinity นั้น bisphosphonate ตัวที่มี low affinity ในการจับกับกระดูก เช่น residronate มีลักษณะการจับกับกระดูกแบบหลวม ๆ คือ จับแล้วปล่อย จึงมีข้อดีในการ uptake ที่ตำแหน่งของกระดูกที่มี turnover สูง ๆ และมี offset เร็วเมื่อหยุดยา หรือยาจะหมดไปจากกระดูกค่อนข้างเร็วเมื่อหยุดยา ส่วน bisphosphonate ที่มี high affinity ในการจับกับกระดูก เช่น zoledronate ที่มีการจับกระดูกแบบจับแน่น จับแล้วไม่ปล่อย จึงมี low offset (หรือ off-response)



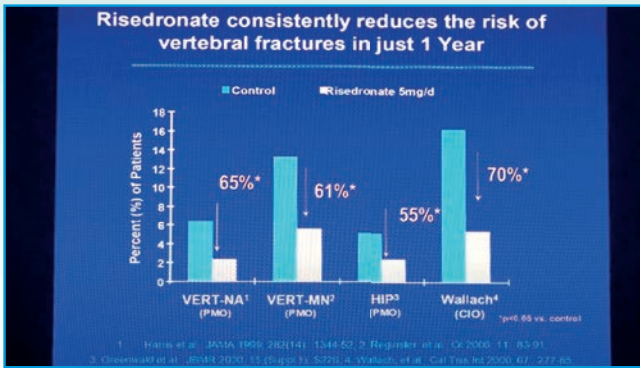
ส่วนคุณสมบัติในแง่ potency ของการ inhibit FPPS enzyme ซึ่งวัดจากค่า  $IC_{50}$  หรือปริมาณยาที่จำเป็นต้องใช้ในการ inhibit FPPS enzyme ให้ได้ 50% (ค่า  $IC_{50}$  ยิ่งน้อยก็ยิ่งมี high potency) มียา bisphosphonate 2 ตัว ที่มี high potency ในการ inhibit FPPS enzyme ได้แก่ zoledronate และ risedronate ซึ่งใช้ปริมาณยาน้อย ๆ ก็สามารถ inhibit FPPS enzyme ได้เป็นอย่างดี ส่วน alendronate เป็น bisphosphonate ที่มี potency ต่ำที่สุดในการ inhibit FPPS enzyme ต้องใช้ขนาดยา alendronate สูง ๆ จึงจะสามารถ inhibit FPPS enzyme ได้ดี ซึ่งการใช้ขนาดยาสูง ๆ ผลที่จะตามมาก็คือ มี side effects เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน



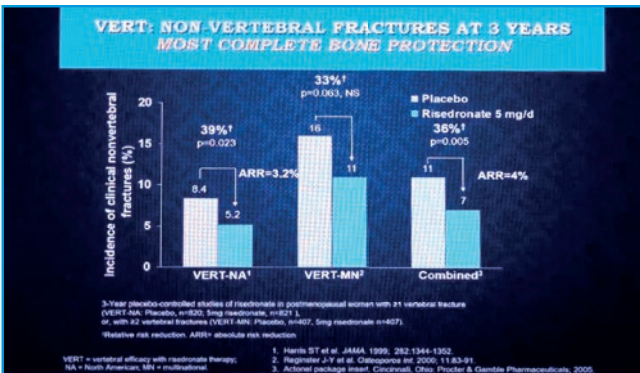
ด้วยเหตุผลที่ว่ายาในกลุ่ม bisphosphonates แต่ละตัวมีโครงสร้างทางโมเลกุลที่แตกต่างกัน จึงมี clinical effect ที่แตกต่างกันไป ดังนั้นในการพิจารณาใช้ bisphosphonate แต่ละตัวจึงจำเป็นต้องรู้จัก characters ของยาแต่ละตัว โดยให้พิจารณาจากเรื่อง time to onset of fracture risk reduction คือ เลือดยาที่ออกฤทธิ์ได้เร็วในการป้องกันหรือลด new risk fracture, เรื่องของการมี evidence-based ในการลด risk of vertebral fracture และ non-vertebral fracture และในเรื่องของ time to off-response of action คือ เมื่อหยุดยาแล้วยาจะหมดออกจากร่างกายได้เร็วมากน้อยแค่ไหน โดยยาที่ยังมี quick off-response ก็จะมีข้อดี

เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ risedronate ในการลดหรือป้องกัน risk of vertebral fracture ในช่วงเวลา 1 ปีแรก จากข้อมูลของการศึกษา 2 เรื่อง ในผู้ป่วย PMO คือ VERT-NA

(North America) และ VERT-MN (Multinational) พบว่า ใน VERT-NA ยา risedronate ลด vertebral fractures ได้ถึง 65% และใน VERT-MN ยา risedronate ลด vertebral fractures ได้ถึง 61% ในช่วง 1 ปีแรก ขณะที่ใน HIP study ที่ทำในผู้ป่วย PMO เช่นกัน พบว่า risedronate ลด hip fracture ลงได้ถึง 55% ส่วนใน Wallach study ที่ทำในกลุ่มผู้ป่วย Corticosteroid-Induced Osteoporosis (CIO) เนื่องจากการใช้ corticosteroids เป็นเวลานาน ๆ พบว่า risedronate ลด risk of vertebral fractures ได้เป็นอย่างดีถึง 70%



นอกจากนี้ จากการ follow-up การใช้ risedronate ไปเป็นเวลายาวนานถึง 5 ปี ใน VERT-MN study พบว่า risedronate สามารถลด vertebral fractures ในปีที่ 5 ได้ถึง 50% ส่วนประสิทธิผลของ risedronate ในการลด risk of non-vertebral fractures ในช่วงเวลา 3 ปี พบว่า risedronate ลด non-vertebral fractures ได้ 39% และ 33% ใน VERT-NA และ VERT-MN ตามลำดับ ขณะที่ข้อมูลของ bisphosphonates ตัวอื่น ๆ ได้แก่ pamidronate, alendronate และ ibandronate พบว่า ลด non-vertebral fractures ได้แค่ประมาณ 20% กว่า ๆ เท่านั้น



ในส่วนของการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates ด้วย rationale ที่ว่าเราต้องการ less frequency หรือให้ยาที่มี interval ยาว ๆ เช่น ในผู้ป่วยที่ไม่ชอบมาโรงพยาบาลหรือไม่มีใครพามาโรงพยาบาล การฉีดยาเพียงปีละครั้งก็น่าจะเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ และการฉีดยาเพียงปีละครั้งยังเป็น dosing regimen ที่ง่ายต่อการติดตามอีกด้วย โดยปัจจุบันมี once-yearly IV bisphosphonate therapy ให้ใช้กันอยู่ตัวเดียวก็คือ IV zoledronic acid ซึ่งมี mechanism of action เช่นเดียวกับ oral bisphosphonates ด้วยการเข้าไปยับยั้งเอนไซม์ FPPS ทำให้เกิด cytoskeletal disorganization ส่งผลให้ skeletal structures ที่ทำหน้าที่ค้ำจุน

ตัวเซลล์ของ osteoclast หายไป ทำให้เซลล์ของ osteoclast เกี่ยวและฝ่อตายไปที่เรียกว่า apoptosis โดยเมื่อฉีด IV zoledronic acid เข้าไปในร่างกาย ส่วนใหญ่จะถูก uptake เข้าไปเกาะที่กระดูก และภายใน 24 ชั่วโมง จะไม่มี zoledronic acid หลงเหลืออยู่ในเลือดเลย และเมื่อมีการสลายกระดูก (bone resorption) โมเลกุลของ zoledronic acid ที่บริเวณผิวของกระดูกจะถูก osteoclast จับกิน แล้วทำให้ osteoclast เกิดการเหี่ยวตายไปหรือ apoptosis โดยจากการศึกษาด้วย *in vitro calvaria assay* ในบรรดาในกลุ่ม bisphosphonates ทั้งหมด พบว่า zoledronic acid มี therapeutic ratio ของ resorption inhibition ต่อ mineralization inhibition ดีที่สุด (15,000) และรองลงไป คือ risedronate (600) โดยการให้ single infusion dose ของ zoledronic acid ขนาด 5 มิลลิกรัม เพียงปีละครั้ง หลังจากฉีดเข้าไป 24 ชั่วโมง ประมาณ 61% ของตัวยา zoledronic acid จะไปจับอยู่ที่กระดูก ส่วนที่เหลืออีกประมาณ 39% ของตัวยา zoledronic acid จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะ ดังนั้น เพื่อลดผลกระทบของ zoledronic acid ที่จะมีต่อไต จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำมาก ๆ ก่อนให้ IV zoledronic acid

Compound	In vitro calvaria assay: Inhibition of resorption vs mineralization		Therapeutic ratio
	Resorption inhibition IC <sub>50</sub> (µM) <sup>1</sup>	Mineralization inhibition IC <sub>50</sub> (µM) <sup>2</sup>	
Zoledronic acid	0.002	30	15,000
Risedronate	0.01	6	600
Pamidronate	0.2	100	500
Alendronate	0.05	20	400
Ibandronate	0.02	8	400
Clodronate	0.4	50	125
Etidronate	4.0	10	2.5

1. Green JR, et al. J Bone Miner Res. 1994;9:745-751. 2. Data on file, Novartis.

ขอสรุปการบรรยายในวันนี้ด้วยบทสรุปจากการศึกษาของ Kanis JA และคณะที่ตีพิมพ์ใน *Osteoporosis International* ปี ค.ศ.2008 ที่ระบุว่า management of osteoporosis ในผู้ป่วยแต่ละราย ควรเริ่มด้วยการประเมิน risk of incident fracture หรือ new fracture ของผู้ป่วย แล้วตามด้วยการ monitor ภาวะ calcium และ vitamin D deficiencies หลังจากนั้นพิจารณาเลือกยาโดยขึ้นอยู่กับ clinical skills, past experience, risk-benefit assessment, patient preference และ cost-effectiveness โดยเฉพาะในแง่ cost-benefit เนื่องจากราคายารักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันมีแนวโน้มลดลง ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ง่ายขึ้น ดังนั้น การรักษาหรือป้องกันการเกิดโรคกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ตั้งแต่เนิ่น ๆ จะทำให้ผู้ป่วยลดความเสี่ยงดังกล่าว รวมถึงทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย

การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนนั้นนอกจากประสิทธิภาพค่าใช้จ่ายด้านยารักษา และความร่วมมือในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนเป็นสิ่งสำคัญไม่น้อยกว่ากัน ดังนั้น แพทย์ควรพิจารณารูปแบบหรือวิธีการบริหารยารักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อความเหมาะสมและความสะดวกในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้เกิดความร่วมมือในการรักษาโรคให้มากที่สุด ซึ่งจะสะท้อนถึงผลการรักษาโรคกระดูกพรุนนั่นเอง