

Osteoporosis Treatment failure

นพ.วัชรนันท์ หมื่นอนันต์

พ.ท.นพ. ปริญญา สัมครการไถ

ในการรักษาโรคกระดูกพรุนจำเป็นต้องมีการติดตามผลการรักษาใน 3 ด้านดังนี้

- ประเมินประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยการติดตามการเกิดกระดูกหัก และการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูก
- ประเมินความถูกต้องและต่อเนื่องของการใช้ยา
- ประเมินผลแทรกซ้อนของยา ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

เกณฑ์การวินิจฉัย treatment failure หรือ inadequate response

ในปี พ.ศ. 2555 international Osteoporosis Foundation¹ ได้กำหนดเกณฑ์วินิจฉัย treatment failure หรือ inadequate responder ซึ่งประกอบไปด้วย

1. มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป (ไม่รวมกระดูกข้อมือ นิ้วมือ เท้า นิ้วเท้า ข้อเท้า และกะโหลกศีรษะ ซึ่งไม่ใช่กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน)
2. มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง 1 ครั้ง ร่วมกับ
 - a. มีระดับของ CTX หรือ P1NP ในเลือด ที่เคยสูงกว่าปกติก่อนรักษา และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 ที่ 6 เดือนหลังการรักษาด้วยยาต้านการสลายกระดูก ในกรณีไม่มีค่า CTX และ P1NP ก่อนการรักษา แนะนำให้ใช้ระดับของ CTX หรือ P1NP ที่ยังคงสูงกว่าค่าเฉลี่ยในหญิงวัยเจริญพันธุ์แทนได้
 - b. ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างกระดูก ให้พิจารณาจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ CTX หรือ P1NP ที่น้อยกว่าร้อยละ 25 ที่ 6 เดือนหลังเริ่มรักษา
3. มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง 1 ครั้ง ร่วมกับมีความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือร้อยละ 4 ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก จากการติดตามค่าความหนาแน่นของกระดูกอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป
4. มีระดับ CTX หรือ P1NP ที่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 25 ร่วมกับมีการลดลงของ ความหนาแน่นของกระดูกที่มากกว่าร้อยละ 5 ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือร้อยละ 4 ที่ตำแหน่ง สะโพก จากการติดตามค่าความหนาแน่นของกระดูกอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป

เกณฑ์การวินิจฉัย treatment failure หรือ inadequate responder ดังกล่าวข้างต้น เป็นเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น โดยอาศัยความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอีกหลายประเด็น ดังนั้น การนำไปประยุกต์ใช้ ควรพิจารณาตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายประกอบด้วย

แนวทางการประเมินผู้ป่วย treatment failure หรือ inadequate response

หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากระดูกพูน ตามเกณฑ์วินิจฉัยข้างต้น ต้องมีการประเมินหาสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการรักษาโรคกระดูกพูน

- **Treatment adherence** ความถูกต้องและสม่ำเสมอในการได้รับยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใช้ยา bisphosphonate ชนิดรับประทาน ซึ่งควรรับประทาน ซึ่งควรรับประทานยามากกว่าร้อยละ 80 ในหนึ่งปี
- **Gastrointestinal malabsorption** ประเมินการดูดซึมยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทาน ซึ่งประเมินได้จากการส่งตรวจ bone turnover marker
- **Inadequate calcium and vitamin D supplementation** เช่น 25 OH vitamin D ต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ซึ่งอาจทำให้การตอบสนองต่อ bisphosphonate ไม่ดี
- **Falling** พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ การหกล้มเพิ่มความทุพพลภาพ อัตราการเสียชีวิตได้ จำเป็นต้องประเมินปัจจัยเสี่ยง และหาวิธีป้องกันการหกล้มซ้ำ
- **Secondary cause of osteoporosis** จำเป็นต้องหาสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพูนก่อนและระหว่างการรักษา เนื่องจากอาจเกิดขึ้นในภายหลังได้

Secondary cause of osteoporosis²

สาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพูนมีได้หลายสาเหตุดังตารางต่อไปนี้

Endocrine or metabolic causes	Nutritional/ GI conditions	Drugs	Disorders of collagen metabolism	Other
Acromegaly Diabetes mellitus Type 1 Type 2 Growth hormone deficiency Hypercortisolism Hyperparathyroidism Hyperthyroidism Hypogonadism Hypophosphatasia Porphyria Pregnancy	Alcoholism Anorexia nervosa Calcium deficiency Chronic liver disease Malabsorption syndromes/ malnutrition (including celiac disease, cystic fibrosis, Crohn disease, and gastric resection or bypass) Total parenteral nutrition Vitamin D deficiency	Anti-epileptic drugs ^b Aromatase inhibitors Chemotherapy/ immunosuppressants Medroxyprogesterone acetate Glucocorticoids Gonadotropin-releasing hormone agents Heparin Lithium Proton pump inhibitors Selective serotonin- reuptake inhibitors SGLT2-inhibitors Thiazolidinediones Thyroid hormone (in supraphysiologic doses)	Ehlers-Danlos syndrome Homocystinuria due to cystathionine deficiency Marfan syndrome Osteogenesis imperfecta	AIDS/HIV Ankylosing spondylitis Chronic obstructive pulmonary disease Gaucher disease Hemophilia Hypercalciuria Immobilization Major depression Myeloma and some cancers Organ transplantation Renal insufficiency/ failure Renal tubular acidosis Rheumatoid arthritis Systemic mastocytosis Thalassemia

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; GI = gastrointestinal; HIV = human immunodeficiency virus; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.
^aNot meant to be a complete list.
^bPhenobarbital, phenytoin, primidone, valproate, and carbamazepine have been associated with low bone mass.

แนวทางการดูแลผู้ป่วย treatment failure หรือ inadequate response

แนะนำให้แก้ไขและรักษาตามสาเหตุก่อน ในกรณีตรวจไม่พบสาเหตุ หรือหลังการแก้ไขสาเหตุแล้ว ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อยารักษาโรคกระดูกพรุนได้ไม่ดี ให้พิจารณาการปรับเปลี่ยนดังนี้

- กรณีที่ได้ยารูปแบบรับประทาน ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาฉีด
 - การเปลี่ยนยาระหว่างกลุ่ม bisphosphonate ชนิดรับประทานด้วยกัน จะไม่ได้ประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ส่วนการเปลี่ยน bisphosphonate ชนิดรับประทานเป็นชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จะได้ประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก กรณีผู้ป่วยมีปัญหาการดูดซึมยาหรือรับประทานไม่สม่ำเสมอ
- กรณีได้ยากลุ่มต้านการสลายกระดูกที่มีฤทธิ์อ่อน พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาต้านการสลายกระดูกที่มีฤทธิ์แรงขึ้น
 - การเปลี่ยนจาก bisphosphonate ชนิดรับประทานเป็น denosumab พบว่าช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก
- กรณีได้ยาต้านการสลายกระดูกที่มีฤทธิ์แรงอยู่แล้ว ให้พิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยากระตุ้นการสร้างกระดูก
 - การเปลี่ยนไปใช้ teriparatide ช่วยเพิ่มความหนาแน่นกระดูกสันหลังได้ แต่อาจมีการลดลงของความหนาแน่นกระดูกสะโพกชั่วคราวนาน 12 เดือน สำหรับ bisphosphonate และ 24 เดือน สำหรับ denosumab
 - การเปลี่ยนไปใช้ romosozumab พบว่ามีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นทั้งกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก

เอกสารอ้างอิง

1. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2012 Dec;23:2769-74.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*. 2020 May 1;26:1-46.
3. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, Jan De Beur S, Langdahl B, Rhee Y, Fuleihan GE, Kiel DP, Schousboe JT, Borges JL. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2024 Oct;39(10):1393-405.
4. มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. (2564) คำแนะนำเวชปฏิบัติการรักษาโรคกระดูกพรุน. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร