

บทที่ 14 การหยุดยาดีโนซูแมบและภาวะกระดูกหักซ้ำ (Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon)

ผศ.นพ.อรรถกร จารุศรีวรรณ

นพ.ภวินท์ สุตบรรทัด

นพ.ศาสวัต รัตนพิเศษ

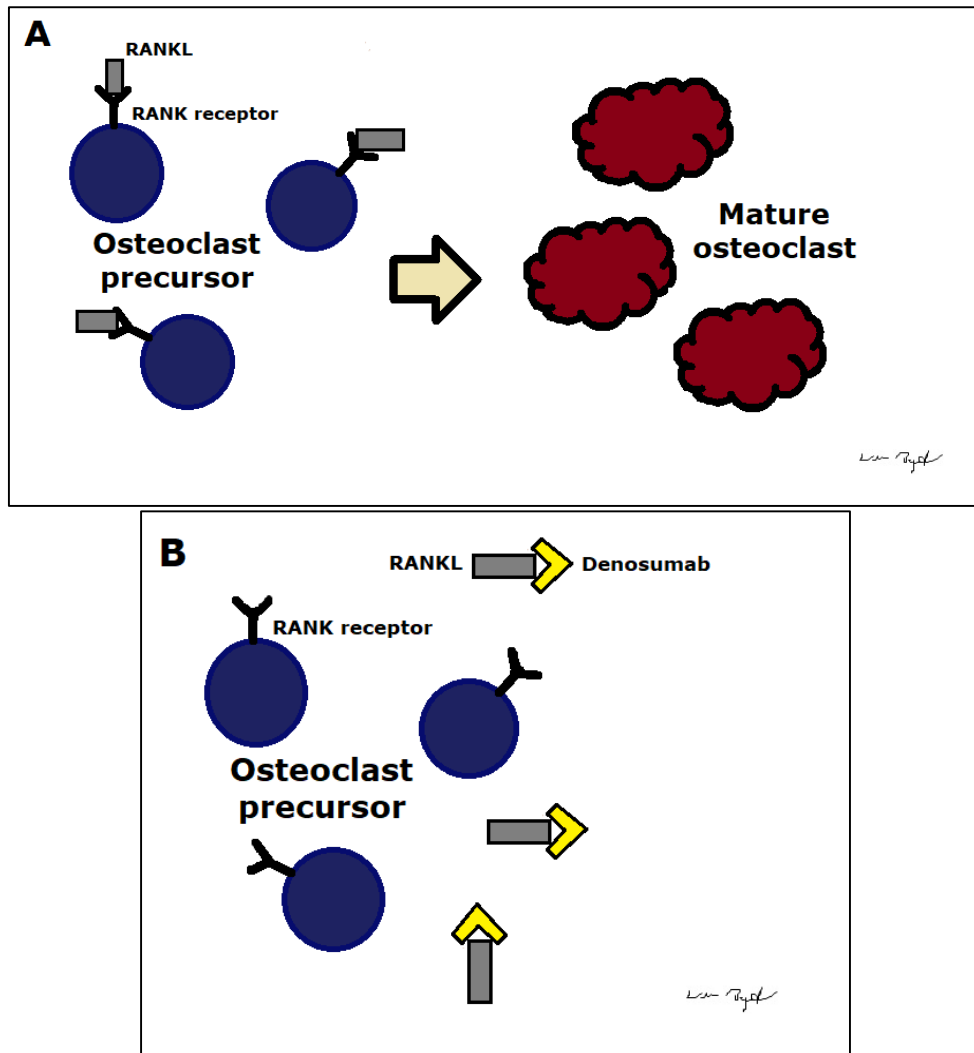
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

โรคกระดูกพรุนเกิดจากความไม่สมดุลในกระบวนการปรับรูปแบบของกระดูก (bone remodeling process) โดยจะมีการสลายกระดูก (bone resorption) มากกว่าการสร้างกระดูก (bone formation) ขึ้นมาใหม่ ทำให้เนื้อกระดูกโดยรวมมีปริมาณลดลง ร่วมกับมีความเปราะบางของโครงสร้างภายในกระดูก (microarchitecture) มากขึ้น ผู้ป่วยจึงมีกระดูกแตกหักได้ง่ายแม้เกิดจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมี 2 กลุ่มหลัก ๆ คือ ยาต้านการสลายกระดูก (antiresorptive agent) และยาเสริมสร้างกระดูก (anabolic agent) ซึ่งยาในกลุ่มต้านการสลายกระดูกนั้นมีข้อบ่งใช้อย่างกว้างขวาง ตั้งแต่ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักเปราะบาง (high risk of osteoporotic fractures) รวมทั้งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักเปราะบาง (very high risk of osteoporotic fractures) ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มเสริมสร้างกระดูกมาแล้ว หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาในกลุ่มเสริมสร้างกระดูกได้ โดยยาดีโนซูแมบ (denosumab) เป็นยาในกลุ่มต้านการสลายกระดูกที่มีการใช้อย่างแพร่หลายด้วยประสิทธิภาพ และความง่ายในการบริหารยา อย่างไรก็ตามหากมีการใช้ยาอย่างไม่ถูกต้องก็อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ในบทนี้จะได้กล่าวถึงภาวะกระดูกหักซ้ำ ซึ่งเป็นหนึ่งในภาวะไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ภายหลังการหยุดยา denosumab

กลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพของยา denosumab

ยา denosumab เป็นยาชีววัตถุสังเคราะห์ (biological products) ในกลุ่ม monoclonal antibody มีเป้าหมายออกฤทธิ์ยับยั้งที่แกนของ receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) ซึ่งโดยปกติแล้วจะเป็นโมเลกุลที่ไปจับกับตัวรับที่มีชื่อเดียวกันคือ RANK บนเซลล์สลายกระดูกตัวอ่อน (osteoclast precursor) เมื่อโมเลกุล RANKL ไปจับกับตัวรับ RANK จะทำให้เซลล์ osteoclast precursor เกิดการพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัย (mature osteoclast) เพื่อทำหน้าที่สลายกระดูกต่อไปในกระบวนการ bone remodeling process การยับยั้งโมเลกุล RANKL ของยา denosumab นั้น จึงเป็นการสกัดกั้นไม่ให้เซลล์ osteoclast precursor เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ mature osteoclast ทำให้ลดการสลายกระดูกอันเป็นสาเหตุของโรคกระดูกพรุนนั่นเอง¹ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 (A) รูปวาดแสดงกลไกการจับกันของโมเลกุล RANKL และตัวรับ RANK ซึ่งอยู่บนเซลล์ osteoclast precursor ทำให้เกิดการพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ mature osteoclast (B) รูปวาดแสดงการทำงานของยา denosumab โดยจะไปจับกับโมเลกุล RANKL และยับยั้งไม่ให้ไปจับกับตัวรับ RANK เป็นผลให้เซลล์ osteoclast precursor ไม่สามารถพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ mature osteoclast ได้

สำหรับประสิทธิภาพของยา denosumab นั้น จากการศึกษาหลักของยาชื่อ FREEDOM study ซึ่งได้รายงานผลล่าสุดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลานาน 10 ปี² พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density: BMD) ที่กระดูกสันหลัง (lumbar spine) ได้ถึงร้อยละ 21.7 สำหรับที่กระดูกสะโพกสามารถเพิ่ม total hip และ femoral neck BMD ได้ร้อยละ 9.2 และ 9.0 ตามลำดับ โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักใหม่ในระดับต่ำ (กระดูกสันหลังหักใหม่ (new vertebral fractures) เกิดขึ้นร้อยละ 0.9 - 1.9 ส่วนตำแหน่งกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักใหม่ (non vertebral fractures) เกิดขึ้นร้อยละ 0.8 - 2.6) จากการศึกษาเดียวกันพบผลผลข้างเคียงระยะยาวทั้งอัตราการเกิดกระดูกต้นขาหักผิดปกติแบบแผน (atypical femoral fracture) และกระดูกขากรรไกรตาย (osteonecrosis of the jaw) อยู่ในระดับน้อยมาก โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวที่ 0.8 และ 5.2 ต่อ 10,000 ผู้ป่วยต่อปี ตามลำดับ

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา denosumab

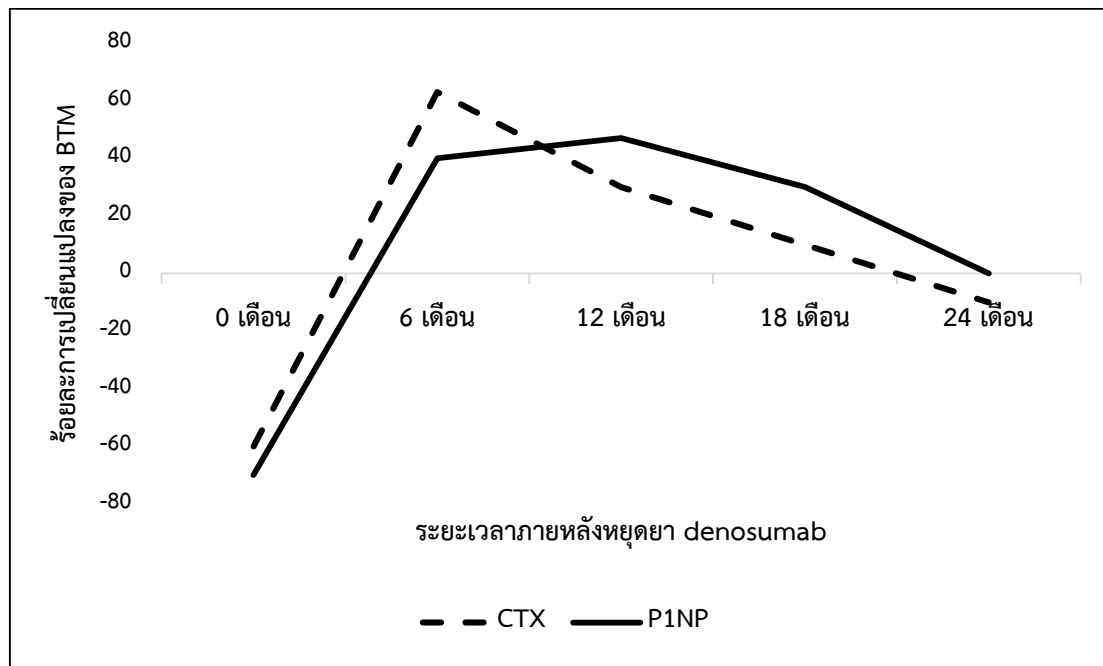
สำหรับประเทศไทย มลนิธิโรครกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยได้ออกคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2564³ โดยแนะนำให้ใช้ยา denosumab เป็นยาทางเลือก (alternative drug) ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก และอาจพิจารณาเป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มเสริมสร้างกระดูกได้ ผู้ป่วยต้องได้รับยาโดยการฉีดใต้ผิวหนังเป็นประจำทุก 6 เดือน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Fuksa L และ Vytrisalova M⁴ พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา denosumab ร้อยละ 59.1 ที่มารับยาต่อเนื่องมากกว่า 12 เดือนหลังเริ่มการรักษา และมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 34.8 ที่มารับยาต่อเนื่องเกินกว่า 24 เดือน

ผลที่จะเกิดตามมาหลังการหยุดยา denosumab

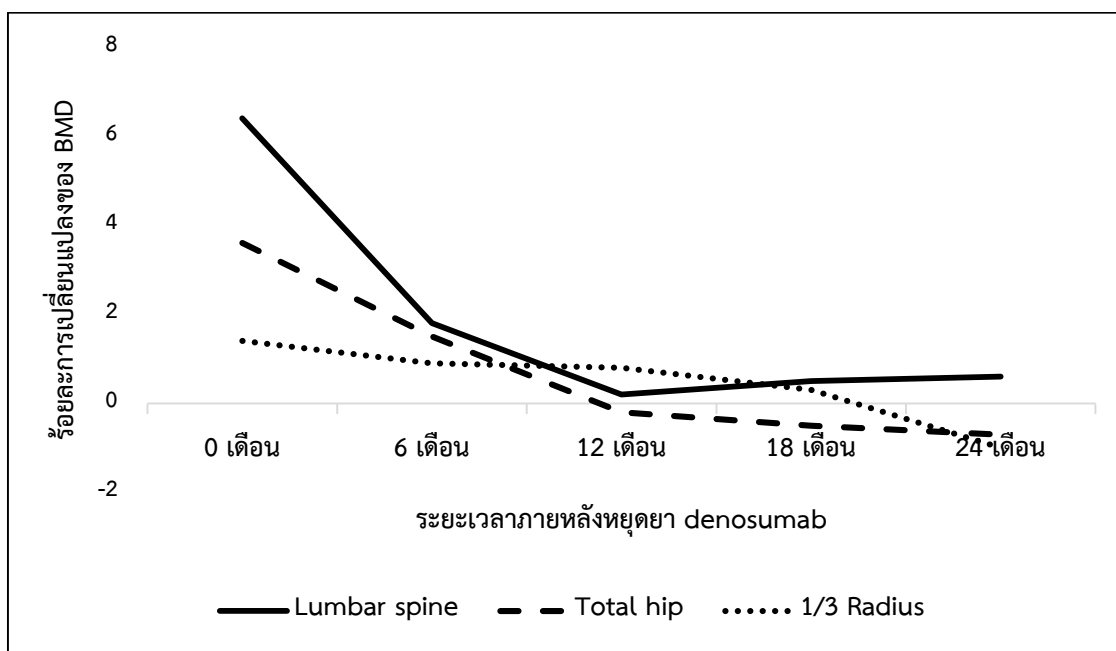
จากการที่ยา denosumab มีผลยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงเซลล์ osteoclast precursor ไปเป็นเซลล์ mature osteoclast นั้น แม้ในภาพรวมจะทำให้การสลายกระดูกลดลงเนื่องจากเซลล์ mature osteoclast มีปริมาณลดลง แต่อย่างไรก็ตามการสร้างเซลล์ osteoclast precursor ยังดำเนินไปตามปกติ ทำให้ระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาอยู่จะเกิดการสะสมของเซลล์ osteoclast precursor ภายในเนื้อกระดูก เมื่อผู้ป่วยหยุดยา โมเลกุล RANKL ที่เดิมเคยถูกยับยั้งจะไปจับกับตัวรับ RANK บนเซลล์ osteoclast precursor ที่มีอยู่อย่างมากมาย เป็นผลให้เกิดเซลล์ mature osteoclast เป็นจำนวนมาก ส่งผลให้มีการสลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น⁵

การหยุดยา denosumab จะทำให้ตัวชี้วัดการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover marker: BTM) มีค่าสูงขึ้นในระดับเดียวกันหรือมากกว่าช่วงก่อนทำการรักษา โดยทั้งระดับของ CTX ซึ่งเป็นตัวชี้วัดของการสลายกระดูก (bone resorption marker) และ P1NP ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการสร้างกระดูก (bone formation marker) จะเริ่มสูงขึ้นภายหลังจากหยุดยาแล้ว 3 เดือน (หรือนับจากได้รับยาครั้งสุดท้าย 9 เดือน) และจะขึ้นสูงที่สุดหลังจากหยุดยาแล้ว 6 เดือน (CTX) หรือ 12 เดือน (P1NP) ต่อมาจึงจะค่อย ๆ ลดลงจนเข้าสู่ระดับก่อนการรักษาเมื่อหยุดยาไปแล้ว 24 เดือน (รูปที่ 2) สำหรับผลต่อ BMD นั้น พบว่าการหยุดยา denosumab จะทำให้ BMD ในทุกตำแหน่ง ทั้ง lumbar spine, total hip และ femoral neck BMD ลดลง โดยจะเริ่มลดลงหลังจากหยุดยาประมาณ 6 เดือน ซึ่ง lumbar spine BMD จะมีค่าลดลงมากที่สุดที่ 12 เดือนหลังหยุดยา ส่วน total hip และ 1/3 radius BMD จะมีค่าต่ำสุดที่ 24 เดือนหลังหยุดยา⁶ (รูปที่ 3) จากการศึกษาของ McClung MR และคณะ⁷ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา denosumab ต่อเนื่องเป็นเวลา 8 ปี เมื่อหยุดยา denosumab ไปแล้ว 1 ปีจะมีค่า lumbar spine BMD ลดลงร้อยละ 6.7 และ total hip BMD ลดลงร้อยละ 6.6 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Popp AW และคณะ⁸ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา denosumab ต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลา 10 ปี เมื่อหยุดยาไปแล้ว 1 ปี ค่า lumbar spine BMD จะลดลงร้อยละ 9.1 ส่วน total hip และ femoral neck BMD จะลดลงถึงร้อยละ 12.7 และ 11 ตามลำดับ นอกจากนี้การหยุดยา denosumab จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักมากขึ้น^{9, 10} โดยเฉพาะที่บริเวณกระดูกสันหลัง โดย Cummings SR และคณะ¹¹ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่หยุดยา denosumab ระหว่างที่ได้รับยาใน FREEDOM study พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามา 2 ครั้งหรือมากกว่า แล้วหยุดยามาเป็นระยะเวลา 1 เดือนขึ้นไป (หรือได้รับยาครั้งสุดท้ายมากกว่า

7 เดือน) จะมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักยุบ (vertebral compression fracture) เกิดขึ้นใหม่มากกว่าผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกสันหลังหักยุบมาก่อนถึง 3.9 เท่า



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของ BTM ภายหลังการหยุดยา denosumab เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการให้ยา (ดัดแปลงจาก Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):972-80.)



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของ BMD ภายหลังการหยุดยา denosumab เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการให้ยา (ดัดแปลงจาก Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):972-80.)

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะกระดูกหักซ้ำภายหลังหยุดยา denosumab

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำโดยเฉพาะที่กระดูกสันหลังภายหลังหยุดยา denosumab คือ การมีประวัติกระดูกสันหลังหักยุบมาก่อน ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยมีความแข็งแรงของกระดูกน้อยอยู่แล้ว เมื่อหยุดยาจะยิ่งทำให้กระดูกมีความเปราะบางและแตกหักได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา denosumab ก็มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำเช่นกัน หากผู้ป่วยได้รับยามานานมากเท่าไร เมื่อหยุดยาก็มีโอกาสเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำมากขึ้น¹² และเกิดได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามาเป็นระยะเวลาที่น้อยกว่า¹³ สำหรับระยะเวลาของการหยุดยา denosumab ก็มีผลเช่นกัน หากผู้ป่วยหยุดยามาเป็นระยะเวลานาน ก็มีโอกาสเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำมากกว่าผู้ป่วยที่หยุดยามาเป็นระยะเวลาสั้น ๆ ผู้ป่วยที่มีค่า hip BMD เพิ่มขึ้นมากระหว่างการรักษาด้วยยา denosumab ตลอดจนผู้ป่วยที่มีค่า hip BMD ลดลงมากหลังหยุดยา ก็เป็นอีกปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำภายหลังหยุดยา denosumab¹¹ เป็นต้น

คำแนะนำหากต้องหยุดยา denosumab

คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2564 ของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย³ ได้แนะนำในกรณีที่จะพิจารณาหยุดยา denosumab โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อยาในกลุ่ม bisphosphonate เพื่อคงความหนาแน่นของกระดูกและป้องกันภาวะกระดูกหักซ้ำโดยเฉพาะที่กระดูกสันหลัง ซึ่งแนวทางการรักษาจะพิจารณาจากระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา denosumab หากผู้ป่วยได้รับยา denosumab ต่อเนื่องกันไม่เกิน 2.5 ปี ควรได้รับยา bisphosphonate ชนิดรับประทาน หรือยา zoledronic acid เป็นระยะเวลาต่ออีก 1 - 2 ปี โดยควรติดตาม BTM ทุก 3 - 6 เดือน และตรวจติดตาม BMD ทุก 1 - 2 ปี แต่หากผู้ป่วยได้รับยา denosumab ต่อเนื่องกันมากกว่า 2.5 ปีขึ้นไป แนะนำให้รักษาต่อยา zoledronic acid ที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังได้รับยา denosumab ครั้งสุดท้าย และควรติดตาม BTM ที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หากพบว่าค่า BTM มีค่าสูงขึ้นแนะนำให้ยา zoledronic acid เพิ่มอีก 1 เข็ม อย่างไรก็ตามถ้าไม่สามารถตรวจ BTM ได้แนะนำให้รักษาด้วยยา zoledronic acid ที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือนหลังหยุดยา denosumab

สรุป

ยา denosumab เป็นยาในกลุ่มด้านการสลายกระดูกที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม BMD และป้องกันการเกิดกระดูกหักทั้งในส่วนกระดูกสันหลัง และกระดูกส่วนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง การบริหารยาทำโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยไม่ได้รับยาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องจะส่งผลให้มีการสลายกระดูกเพิ่มมากขึ้นในปริมาณที่ใกล้เคียงหรืออาจมากกว่าช่วงก่อนทำการรักษา เป็นผลทำให้เกิดอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกหักซ้ำโดยเฉพาะที่กระดูกสันหลังสูงขึ้น ดังนั้นการอธิบายให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของการมารับยาตรงเวลาจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อป้องกันภาวะไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012;66(12):1139-46.
2. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513-23.
3. มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยฯ. คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล; 2564.
4. Fuksa L, Vytrisalova M. Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1645-53.
5. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(1).
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80.
7. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1723-32.
8. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(1):50-4.
9. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone*. 2020;130:115150.
10. Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK, et al. Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(7):516-26.
11. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-8.

12. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-6.
13. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(1):153-9.