

ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate (ยาสามัญ) และ Risedronate (ยาต้นแบบ) สำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิของกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีปัจจัยเสี่ยง

ธนวรรษ รัตนโชติพานิช*

อรอนงค์ วลัยจรเลิศ*

สุรศักดิ์ ไชยสงค์†

สุรัชดา กองศรี*

ภาณุมาศ ภูมาศ*

บุญญิต สิกิริญกิจ‡

บทคัดย่อ

การศึกษานี้วิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate (ที่เป็นยาชื่อสามัญ) และ Risedronate (ที่เป็นยาต้นแบบ) ในการป้องกันแบบปฐมภูมิของการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ข้ออักเสบรูมาตอยด์, ใช้ Glucocorticoids, มีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก, คีโมสุราและสูบบุหรี่ ใน 8 กลุ่มอายุ (45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 และ 80 ปีขึ้นไป) ในมุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ โดยใช้ตัวแบบมาร์คอฟซึ่งประกอบด้วย 9 สถานะสุขภาพ ในกรอบระยะเวลา 10 ปี กำหนดระยะเวลาการให้ยา 5 ปี ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 50 และประสิทธิผลภายหลังหยุดยาลดลงแบบเส้นตรง ข้อมูลพื้นฐานของความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและการเสียชีวิตใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยา ข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิก ต้นทุนและอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม และปรับเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักกรณีมีปัจจัยเสี่ยงด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ระหว่างกรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยง โดยคำนวณจากตัวแบบ FRAX[®] ภายใต้เงื่อนไขค่าคะแนน T ของมวลกระดูกเป็น -2.5 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และมีดัชนีมวลกาย 24 กก./ม.² พบว่า สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ของการใช้ Alendronate และ Risedronate มีค่า $801,353 - 7,012,743$ บาท และ $1,727,0238 - 13,967,461$ บาทต่อปีสุขภาพ (quality-adjusted life year, QALY) ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่า 3 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อหัวประชากร (per capita gross domestic product, GDP) การใช้ Alendronate จะมีความคุ้มค่าในหญิงอายุ 75 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก (ICER, 202,089 บาทต่อปีสุขภาพ) หรือมีการใช้ Glucocorticoids (ICER, 473,821 บาทต่อปีสุขภาพ) การใช้ Risedronate จะมีความคุ้มค่าที่ระดับ 3 เท่าของ GDP สำหรับหญิงอายุ 80 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก (ICER, 399,114 บาทต่อปีสุขภาพ)

คำสำคัญ: กระดูกพรุน, กระดูกหัก, ต้นทุน-ประสิทธิผล, ปัจจัยเสี่ยง, ยา bisphosphonates, หญิงวัยหมดประจำเดือน

Abstract

Cost-Effectiveness of generic Alendronate and brand Risedronate for Primary Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Clinical Risk Factors

Thananan Rattanachotphanit*, On-anong Waleekhachonloet*, Surasak Chaiyasong†, Suratchada Kongsri*, Panumart Phumart*, Bunyat Sitthithanyakit‡

*Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, †Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, ‡Department of Pharmacy, Khon Kaen Hospital

This study analyzed the cost effectiveness of Alendronate (generic product) and Risedronate (original product) for the primary prevention of fractures in postmenopausal women with clinical risk factors,

*หน่วยวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

†หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

‡กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น



including rheumatoid arthritis, long-term use of oral glucocorticoids, a parental history of hip fracture, high alcohol consumption and current cigarette smoking. A Markov model with nine health states was applied to estimate total costs and effectiveness for eight age-groups (45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 and 80 years and above) under the healthcare provider perspective. The model used a 10-year time horizon and assumed the 5-year duration of medication with a linear efficacy reduction after stopping the medication, and 50% medication adherence. Epidemiological data on natural history of disease, clinical efficacy, cost and utility data were obtained from literature review. An increased risk of fractures in patients with the risk factors was adjusted according to the relative risks, which were estimated using the FRAX[®] model under the conditions of the bone mass density (BMD) t-score of -2.5SD and body mass index of 24 kg/m². The results showed that incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of Alendronate and Risedronate for the primary prevention of fractures in the postmenopausal women who had no clinical risk factors was equal to 801,353-7,012,743 and 1,727,023-13,967,461 Baht/quality-adjusted life year (QALY), respectively. The ICER was higher than three times of gross domestic product (GDP) per capita. When clinical risk factors were considered, the use of Alendronate was cost-effective for women who were 75 years or above and had the parental history of hip fracture (ICER, 202,089 Baht/QALY) or had the long-term glucocorticoid use (ICER, 473,821 Baht/QALY). Risedronate was cost-effective for women who were 80 years or above and had the parental history of hip fracture (ICER, 399,114 Baht/QALY).

Keywords: Bisphosphonates, Cost-effectiveness, Clinical risk factors, Fractures, Osteoporosis, Postmenopausal women

ภูมิหลังและเหตุผล

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะที่ความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก เป็นผลให้กระดูกมีความเปราะบางเสี่ยงต่อการหักได้ง่ายโดยเฉพาะกระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือ⁽¹⁻⁴⁾ องค์การอนามัยโลกและมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2553 ระบุการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วยเครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (axial DXA) ว่าหากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของความหนาแน่นมวลกระดูก (bone mineral density, BMD t-score) ที่กระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกน้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 จัดว่าเป็นโรคกระดูกพรุน

นอกจากภาวะวัยหมดประจำเดือนแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกระดูกพรุนและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ได้แก่ การมีประวัติเคยกระดูกหักเมื่ออายุ 40 ปีขึ้นไป ประวัติการรับประทานยาในกลุ่ม glucocorticoids (prednisolone ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป เป็นระยะเวลาต่อเนื่องตั้งแต่ 3 เดือน) บิดา/มารดามีประวัติกระดูกสะโพกหัก ต่อมเครื่องต้มแอลกอฮอล์ (มากกว่าหรือเท่ากับ

3 drinks ต่อวัน) สูบบุหรี่ ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ต่ำ และมีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น ซึ่งหลายประเทศได้ใช้เป็นแนวทางในการคัดกรองความเสี่ยง รวมถึงการพัฒนาเครื่องมือทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในอนาคต เช่น FRAX[®] algorithm, Canadian Association of Radiologist and Osteoporosis Canada (CAROC), Osteoporosis Self-assessment Tool (OST), Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS), และ Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)

FRAX[®] algorithm เป็นเครื่องมือที่องค์การอนามัยโลก⁽⁵⁾ แนะนำให้ใช้เพื่อคัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีข้างหน้า (10 year risk of fracture) เนื่องจากสามารถทำนายความเสี่ยงเฉพาะบุคคลได้ โดยอาศัยข้อมูลเชื้อชาติ อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนัก ค่า BMD T-score และการมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญทางคลินิก (clinical risk factors) ได้แก่ ประวัติการมีกระดูกหัก บิดา/มารดามีประวัติสะโพกหัก ประวัติการสูบบุหรี่ การรับประทานยาในกลุ่ม glucocorticoids มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีภาวะกระดูกพรุนชนิด secondary osteoporosis ต่อมเครื่องต้มแอลกอฮอล์มากกว่าหรือเท่ากับ

3 drinks ต่อวัน อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในระยะเวลา 10 ปี ที่คำนวณได้จาก FRAX[®] algorithm แสดงผลเฉพาะ major osteoporotic fracture (hip, clinical spine, forearm, proximal humerus) และ hip fracture เท่านั้น รวมถึงเชื้อชาติที่มีให้เลือกไม่ครอบคลุมสำหรับคนไทย

มีหลายการศึกษาในต่างประเทศที่ประเมินความคุ้มค่าของยา Alendronate และ Risedronate ในการป้องกันแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน⁽⁶⁻¹⁰⁾ และมีการศึกษาที่นำ FRAX[®] algorithm มาใช้ในการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก^(11,12) สำหรับประเทศไทย มีรายงานผลการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของยาดังกล่าวในหญิงวัยหมดประจำเดือนโดยกำหนดให้ใช้ยาตลอดชีวิต⁽¹³⁾ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักร่วมด้วย การศึกษานี้จึงวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของ Alendronate และ Risedronate ในมุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ สำหรับป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยใช้ FRAX[®] algorithm ในการคำนวณหาความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดกระดูกหักเมื่อเทียบระหว่างมีกับไม่มีปัจจัยเสี่ยงแต่ละปัจจัยในแต่ละกลุ่มอายุ เพื่อนำมาปรับเพิ่มค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักต่อไป

ระเบียบวิธีการศึกษา

ยาที่ศึกษา ได้แก่ Alendronate ที่เป็นยาซื้อสามัญ ขนาด 70 มิลลิกรัม และ Risedronate ที่เป็นยาต้นแบบ ขนาด 35 มิลลิกรัม ตัวเปรียบเทียบ คือ การรักษาตามปกติซึ่งประกอบด้วยแคลเซียม 1.2 กรัม/วัน และวิตามินดี 400 หน่วย/วัน สำหรับป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ซึ่งหมายถึง การใช้เป็นครั้งแรกในผู้ที่ไม่เคยกระดูกหักมาก่อน หรือหากเกิดกระดูกหักก็ให้ยารักษาอาการต่อไป โดยมีกลุ่มเป้าหมาย คือ หญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป และหญิงที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ข้ออักเสบรูมาตอยด์, ใช้ยา Glucocorticoids, บิดา/มารดามีประวัติกระดูกสะโพกหัก, ต่อมสุรา และ

สูบบุหรี่ ทำการศึกษาในประชากร 8 กลุ่มช่วงอายุ ได้แก่ 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 และ 80 ปีขึ้นไป

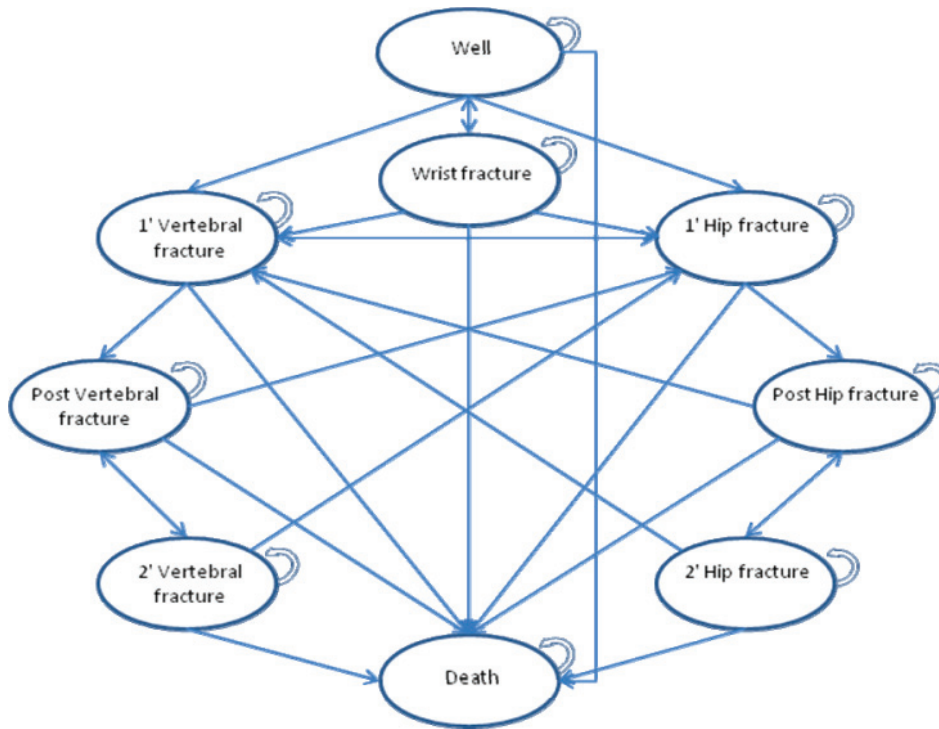
ข้อมูลพื้นฐานของความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและการเสียชีวิตใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยา ประสิทธิภาพทางคลินิก ต้นทุน และอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม การจำลองการดำเนินภาวะกระดูกหักใช้ตัวแบบมาร์คอฟ (Markov model) ซึ่งในแต่ละรอบระยะเวลา 1 ปี ประกอบด้วย 9 สถานะสุขภาพ ได้แก่ ปกติดี (Well) กระดูกข้อมือหัก (Wrist fracture) กระดูกสันหลังหักครั้งแรก (1' Vertebral fracture) กระดูกสะโพกหักครั้งแรก (1' Hip fracture) ภายหลังกระดูกสันหลังหัก (Post vertebral fracture) ภายหลังกระดูกสะโพกหัก (Post hip fracture) กระดูกสันหลังหักซ้ำ (2' Vertebral fracture) กระดูกสะโพกหักซ้ำ (2' Hip fracture) และการเสียชีวิต (Death) ทั้งนี้ไม่ได้กำหนดสถานะภายหลังกระดูกข้อมือหัก เนื่องจากเป็นภาวะที่ไม่ค่อยรุนแรงและสามารถกลับสู่สถานะปกติได้เอง รายละเอียดดังรูปที่ 1 โดยการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแต่ละรอบแสดงด้วยลูกศร เช่น สถานะสุขภาพดีไปยังกระดูกข้อมือหัก กระดูกสันหลังหักครั้งแรก กระดูกสะโพกหักครั้งแรก หรือการเสียชีวิต ลูกศรสองทางหมายถึงมีการไปกลับระหว่างสองสถานะ เช่น กระดูกข้อมือหักสามารถกลับไปสู่สถานะปกติได้

อัตราส่วนระหว่างต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) มีหน่วยเป็น บาทต่อปีสุขภาพ (quality-adjusted life year, QALY) ใช้สูตรด้านล่าง โดยปรับลดค่าของต้นทุนและประสิทธิผลในขนาดให้เป็นค่าปัจจุบันในอัตราร้อยละ 3 ต่อปี

$$ICER = \frac{\text{TotalCost}_{(\text{Bisphosphonates})} - \text{TotalCost}_{(\text{UsualCare})}}{\text{TotalEffect}_{(\text{Bisphosphonates})} - \text{TotalEffect}_{(\text{UsualCare})}}$$

ความเสี่ยงต่อกระดูกหัก

เนื่องจากไม่มีข้อมูลความเสี่ยงต่อกระดูกหักของหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่มีปัจจัยเสี่ยง การศึกษานี้จึงคำนวณหาความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักดังกล่าว โดยมีขั้นตอนดังนี้



รูปที่ 1 ตัวแบบที่ใช้ในการวิเคราะห์

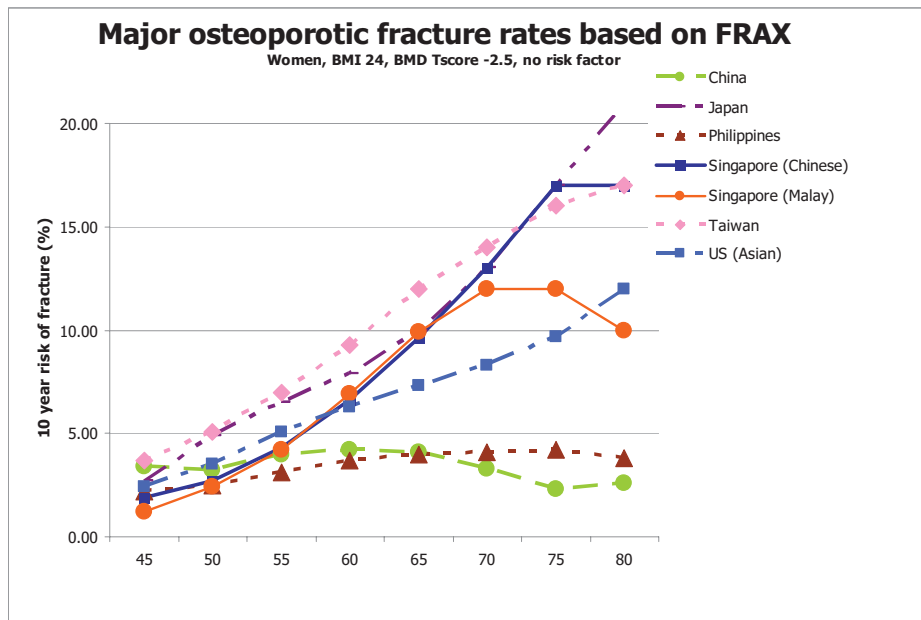
ขั้นที่ 1 คือ กำหนดค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักครั้งแรกในหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไปโดยการศึกษานี้อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Tosteson และคณะ⁽¹⁴⁾ ซึ่งเป็นข้อมูลของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยปรับลดค่าลงร้อยละ 50 ตามข้อเสนอแนะของผู้นิพนธ์ และการศึกษาก่อนหน้าซึ่งระบุว่าความเสี่ยงของคนเอเชียและคนไทยน้อยกว่าในสหรัฐอเมริกาประมาณครึ่งหนึ่ง^(15,16) และกำหนดความเสี่ยงต่อการหักซ้ำจากรายงานวิจัยที่ผ่านมา⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ (ตารางที่ 1) ขั้นที่ 2 คือ คำนวณหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหักของแต่ละปัจจัยเสี่ยงตามกลุ่มอายุซึ่งคำนวณได้จากการเปรียบเทียบความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักระหว่างมีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ โดยใช้ FRAX[®] algorithm ในการคำนวณหาความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักชนิด major osteoporotic fracture และกระดูกสะโพกหัก เมื่อมีและไม่มีปัจจัยเสี่ยง ขั้นที่ 3 คือ คำนวณหาค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงโดยนำค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่คำนวณได้จากขั้นที่ 2 คูณกับค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักซึ่งกำหนดไว้ในขั้นที่ 1 (กระดูกหักครั้งแรกจากการศึกษาของ

Tosteson และคณะ⁽¹⁴⁾ และการหักซ้ำจากรายงานวิจัยที่ผ่านมา⁽¹⁷⁻¹⁹⁾) โดยความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสันหลังหักและกระดูกข้อมือหักในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงได้จากการคูณด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหักชนิด major osteoporotic fracture และความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสะโพกหักในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงได้จากการคูณด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหักกรณีมีปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ

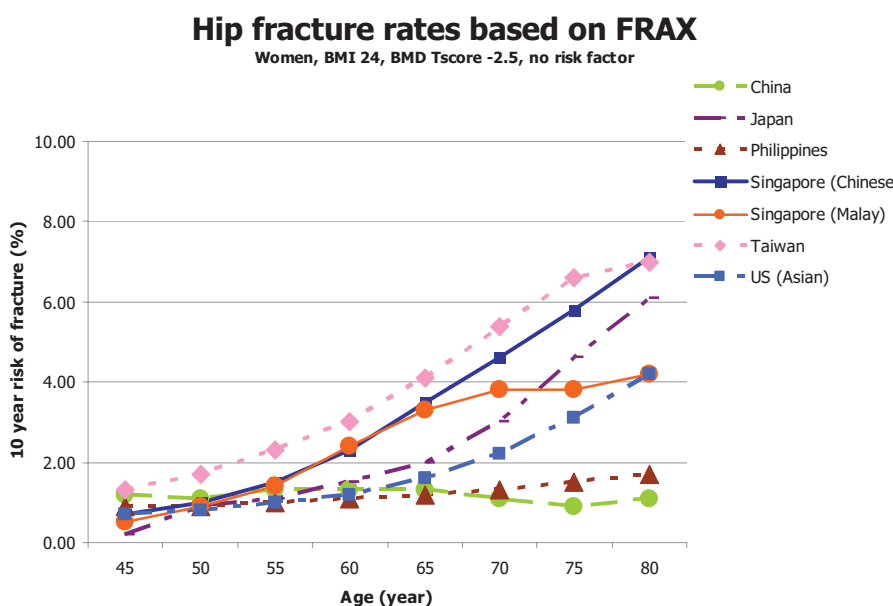
สำหรับการได้มาซึ่งความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักทั้งชนิด major osteoporotic fracture และกระดูกสะโพกหัก โดยใช้ FRAX[®] algorithm จำเป็นต้องกำหนดคุณลักษณะทั้งเชื้อชาติ t-score BMD และ BMI โดยมีเชื้อชาติให้เลือกได้แก่ จีน (จีน ฮองกง) อินเดีย อินโดนีเซีย ญี่ปุ่น ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ (จีน มาเลย์ อินเดีย) เกาหลีใต้ ศรีลังกา ไต้หวัน การศึกษานี้เลือกเชื้อชาติสิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ (Singapore [Malay]) โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าของ Pongchaiyakul และคณะ⁽³⁾ ซึ่งพบความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักในหญิงไทยใกล้เคียงกับชาวมาเลเซียแต่ต่ำกว่าชาวสิงคโปร์และ

อเมริกัน รวมถึงข้อมูลจากการคำนวณโดยใช้ FRAX® algorithm ในคนเอเชีย พบว่า ประเทศที่มีความเสี่ยงต่ำต่อกระดูกสำคัญหัก (major osteoporotic fracture) คือ จีน และฟิลิปปินส์ ความเสี่ยงปานกลาง คือ อเมริกาเอเชียและ

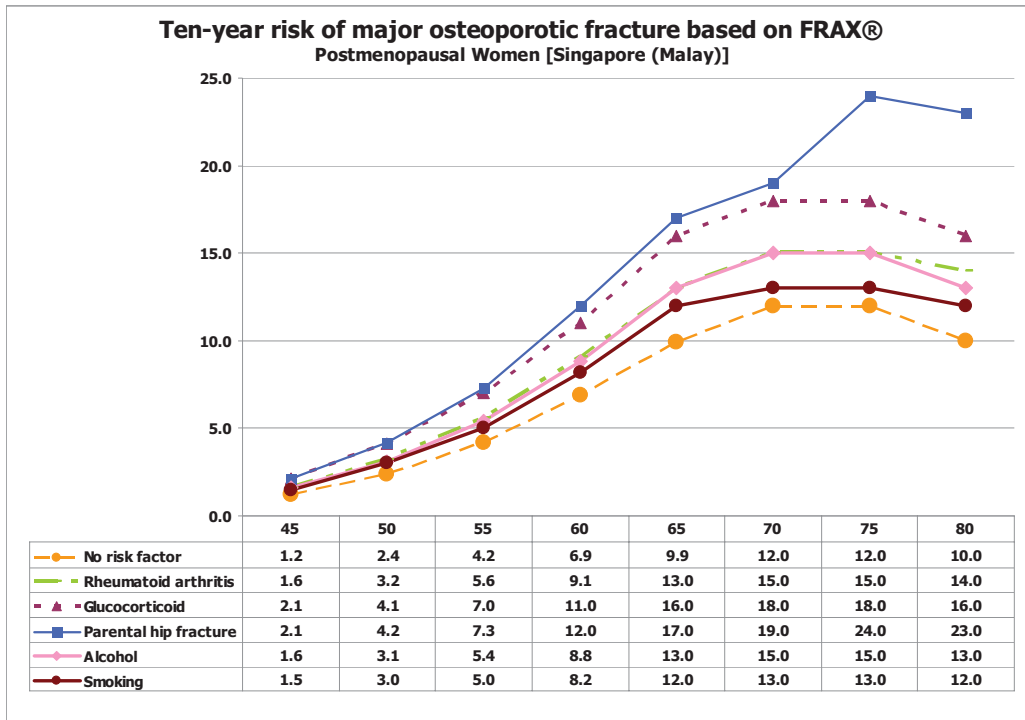
สิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ และความเสี่ยงสูงคือ ไต้หวัน สิงคโปร์เชื้อสายจีน ญี่ปุ่น สำหรับกระดูกสะโพกหัก พบในทิศทางเดียวกัน ยกเว้น ญี่ปุ่น ซึ่งมีความเสี่ยงระดับปานกลาง (รูปที่ 2 และ 3) ในขณะที่มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยได้



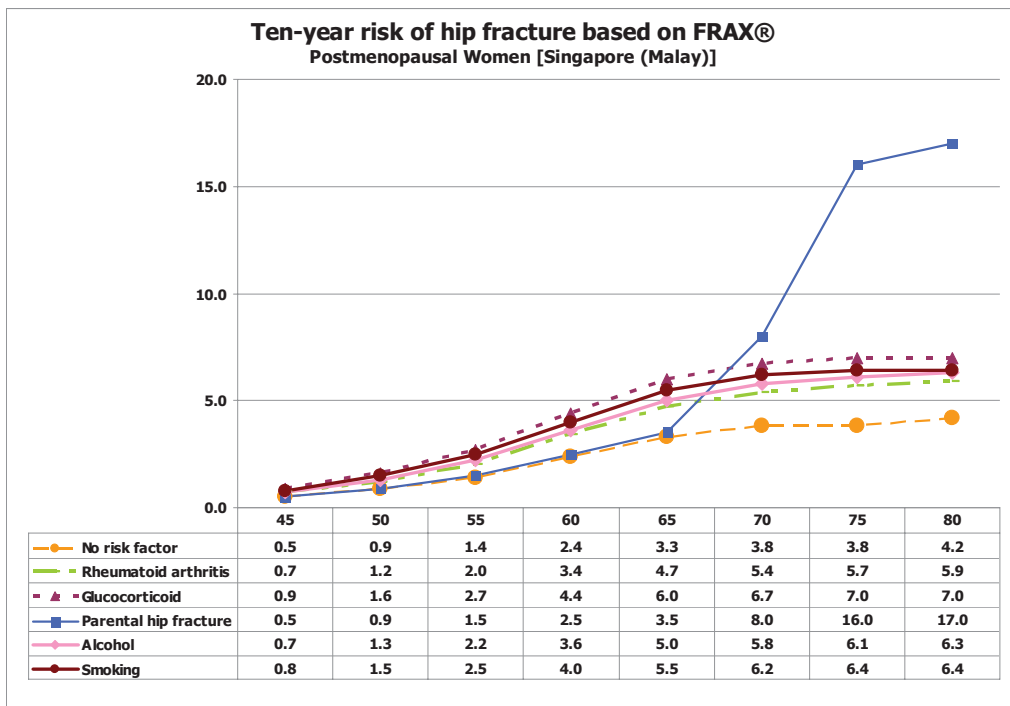
รูปที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิด major osteoporotic fracture ใน 10 ปีข้างหน้า ซึ่งคำนวณจาก FRAX® algorithm ของประเทศที่กำหนด



รูปที่ 3 ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีข้างหน้า ซึ่งคำนวณจาก FRAX® algorithm ของประเทศที่กำหนด



รูปที่ 4 ความเสี่ยงของการเกิด major osteoporotic fracture (hip, clinical spine, forearm, proximal humerus) ใน 10 ปีข้างหน้า ซึ่งคำนวณจาก FRAX® algorithm ของเชื้อชาติสิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ กำหนดให้ค่า t-score BMD เท่ากับ -2.5 และ BMI 24 กก./ม.²



รูปที่ 5 ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีข้างหน้า ซึ่งคำนวณจาก FRAX® algorithm ของเชื้อชาติสิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ กำหนดให้ค่า t-score BMD เท่ากับ -2.5 และ BMI 24 กก./ม.²

แนะนำเชื้อชาติสำหรับการคำนวณ โดยใช้ FRAX® algorithm สำหรับคนไทย คือ ญี่ปุ่น และอเมริกันเอเชีย⁽²⁰⁾ ซึ่งหากเปรียบเทียบระหว่างลิงคอปร์เชื้อสายมาเลย์กับญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย พบว่าความเสี่ยงของการกระดูกหักชนิด major osteoporotic fracture ของลิงคอปร์เชื้อสายมาเลย์มีค่าอยู่ระหว่างญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย โดยในช่วงอายุ 45-60 ปี จะต่ำกว่าญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย และในช่วงอายุ 60-70 ปีมีค่าใกล้เคียงกัน แต่มีค่าสูงกว่าอเมริกันเอเชีย และอายุ 70 ปีขึ้นไปจะต่ำกว่าญี่ปุ่นแต่ใกล้เคียงอเมริกันเอเชีย กรณีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก พบว่าในช่วงอายุ 45-50 ปีมีค่าใกล้เคียงญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย ในขณะที่อายุ 55-70 ปีมีค่าสูงกว่าญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย และที่อายุ 70 ปีขึ้นไปมีค่าอยู่ระหว่างญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย

กำหนดค่า t-score BMD เท่ากับ -2.5 ซึ่งเป็นภาวะกระดูกพรุน และ BMI เท่ากับ 24 กก./ม.²⁽²¹⁾

ผลการคำนวณค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักทั้งชนิด major osteoporotic fracture และกระดูกสะโพกหัก ใน 10 ปีข้างหน้าเมื่อพิจารณาแต่ละปัจจัยเสี่ยงโดยใช้ FRAX® algorithm แสดงในรูปแบบที่ 4 และ 5

การแปลงค่าอัตรา (rate) เป็นความเสี่ยง (risk) ซึ่งมีลักษณะเป็นค่าความน่าจะเป็น (probability) ใช้สูตร ดังนี้

$$\text{Rate}^{\circ} \text{ per unit of time } (t); \quad r = \frac{-\ln(1-P)}{t}$$

$$\text{Risk over time period}; \quad P = 1 - e^{(-r*t)}$$

r คือ อัตราการเกิดเหตุการณ์ และ P คือ ความเสี่ยงหรือความน่าจะเป็นในการเกิดเหตุการณ์ในช่วงเวลา t

ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหักทั้งชนิด major osteoporotic fracture และกระดูกสะโพกหัก เปรียบเทียบระหว่างกรณีมีปัจจัยเสี่ยงกับกรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยง ได้ผลดังตารางที่ 2

ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

ข้อมูลการเสียชีวิตได้จากรายงานสถิติสาธารณสุขประจำปี

2552⁽²²⁾ ซึ่งจำแนกตามกลุ่มอายุ ส่วนข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ที่มีภาวะกระดูกหักใช้ข้อมูลจาก Center และคณะ⁽²³⁾

ประสิทธิผลของยา

ข้อมูลประสิทธิผลของการใช้ยาแบบการป้องกันปฐมภูมิได้จากผลการวิเคราะห์ทอภิมาน (Meta-analysis) ในการทบทวนวรรณกรรมของยากลุ่ม Bisphosphonates⁽²⁴⁾ ส่วนข้อมูลประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักซ้ำ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมของ Cochrane Library^(25,26) (ตารางที่ 1)

กรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ ระยะเวลาการให้ยา และความร่วมมือในการใช้ยา (Time Horizon, Treatment Duration and Adherence)

การศึกษานี้กำหนดกรอบระยะเวลาการวิเคราะห์ที่ 10 ปี และกำหนดระยะเวลาการให้ยา 5 ปี เนื่องจากยายังคงมีประสิทธิผลค้าง (residual effect) ภายหลังจากหยุดยา^(7,8,10, 12,27) โดยกำหนดภายหลังจากหยุดยา (หรือในระยะเวลา 5 ปีต่อมา) ให้ประสิทธิผลของยาลดลงแบบเส้นตรง^(7,8,10,12) ในขณะที่ร้อยละ 50 ที่เหลืออยู่ ใช้ยาเพียง 3 เดือนแรกโดยไม่ได้ประสิทธิผล⁽¹²⁾ ทั้งนี้อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งแนะนำให้ใช้ข้อกำหนดดังกล่าวเพื่อให้สอดคล้องกับเวชปฏิบัติจริง^(12,28,29) กำหนดให้ร้อยละ 50 มีความร่วมมือในการใช้ยา

ต้นทุน (Costs)

ต้นทุนการรักษากระดูกหัก ได้จากการศึกษาของพิศพรรณ วีระยั้งยง⁽³⁰⁾ ซึ่งศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พ.ศ. 2546 โดยปรับเป็นมูลค่าของปี 2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) จากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ (<http://www.price.moc.go.th>) สำหรับค่ายาซึ่งใช้รับประทานสัปดาห์ละครั้งของ Risedronate ที่เป็นยาต้นแบบ (17,526.60 บาทต่อปี) ได้จากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาและเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (<http://dmsic.moph.go.th>) และของ Alendronate ที่เป็นยาชื่อสามัญ (8,467.16 บาทต่อปี) ใช้ราคาที่เสนอต่อโรง



ตารางที่ 1 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ชื่อตัวแปร	ค่าตัวแปร ตามกลุ่มอายุ (ปี)								อ้างอิง
	45	50	55	60	65	70	75	80	
ความเสี่ยง (ใน 1,000 ประชากร)									
กระดูกหัก									
Vertebral fracture	0.6 ^a	0.6	1.6	1.6	3.3	3.3	5.1	5.1	
Hip fracture	0.3 ^a	0.3	0.4	0.8	1.1	1.4	4.3	9.1	Tosteson et al. (2008) ^b
Wrist fracture	1.5 ^a	1.5	2.1	4.0	4.1	4.1	4.2	4.3	
Vertebral/Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Wrist fracture มาก่อน					11.5				van Helden (2006)
Secondary Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Hip fracture มาก่อน					19.0				
Hip fracture ในผู้ที่เคยเกิด Vertebral fracture มาก่อน					35.6				Delmas et al. (2003) ^b
Vertebral fracture ในผู้ที่เคยเกิด Hip fracture มาก่อน					35.6				
Secondary Vertebral fracture ในผู้ที่เคยเกิด Vertebral fracture มาก่อน					191.8				Lindsay et al. (2003)
การเสียชีวิต									
คนปกติ	2.8	4.1	6.3	10.2	15.9	26.5	43.0	90.7	
รายงานสถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2552 ^c									
คนที่เกิด Vertebral fracture					135.8				Center et al. (1999)
คนที่เกิด Hip fracture					266.5				
คนที่เกิด Wrist fracture					32.9				
ประสิทธิภาพของยา (Relative Risk)									
การเกิดกระดูกหักครั้งแรก (Primary Fracture)									
Vertebral fracture					Alendronate: 0.627 (95%CI: 0.530, 0.741)				ธนรรจน์ รัตนโชติพานิช และคณะ (2554)
					Risedronate: 0.673 (95%CI: 0.549, 0.825)				
Hip fracture					Alendronate: 0.716 (95%CI: 0.493, 1.038)				
					Risedronate: 0.695 (95%CI: 0.563, 0.859)				
Wrist fracture					Alendronate: 0.888 (95%CI: 0.708, 1.114)				
					Risedronate: 0.684 (95%CI: 0.430, 1.087)				
การเกิดกระดูกหักซ้ำ (Secondary Fracture)									
Vertebral fracture					Alendronate: 0.55 (95%CI: 0.43, 0.69)				Wells et al. (2010a; 2010b)
					Risedronate: 0.61 (95%CI: 0.50, 0.76)				
Hip fracture					Alendronate: 0.47 (95%CI: 0.26, 0.85)				
					Risedronate: 0.74 (95%CI: 0.59, 0.94)				
อรรถประโยชน์ (Utility)									
Wrist fracture					0.940 (95%CI: 0.910, 0.960)				Hiligsmann et al. (2008)
Vertebral fracture (primary)					0.860 (95%CI: 0.830, 0.860)				
Hip fracture (primary)					0.797 (95%CI: 0.770, 0.825)				
Post vertebral fracture					0.965 (95%CI: 0.957, 0.972)				

ตารางที่ 1(ต่อ) ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ชื่อตัวแปร	ค่าตัวแปร ตามกลุ่มอายุ (ปี)								อ้างอิง
	45	50	55	60	65	70	75	80	
Post hip fracture	0.899 (95%CI: 0.885, 0.910)								
Vertebral fracture (secondary)	0.770 (95%CI: 0.740, 0.800) ^d								Adachi et al. (2010)
Hip fracture (secondary)	0.727 (95%CI: 0.700, 0.755) ^d								
ต้นทุน (cost), บาทต่อปี									
ค่ารักษา Wrist fracture	40,409.34 ^e								พิศพรรณ วีระยิ่งยง (2549)
ค่ารักษา Vertebral fracture	62,932.17 ^e								
ค่ารักษา Hip fracture	86,228.98 ^e								
ค่ารักษา Post Vertebral fracture	11,147.00 ^e								
ค่ารักษา Post Hip fracture	11,147.00 ^e								
ค่ายาแคลเซียมและวิตามินดี	2,920.00 ^f								ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์
ค่ายา Alendronate (generic)	8,467.16								และราคาขายที่นำเสนอเข้า
ค่ายา Risedronate (original)	17,526.60								โรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข

^a. กลุ่มอายุ 45 ปี ไม่มีข้อมูลรายงาน จึงใช้ข้อมูลของกลุ่มอายุ 50 ปีแทน

^b. ค่าความน่าจะเป็นที่แปลงมาจากค่าความเสี่ยงตามสมการคำนวณ

^c. ค่าความน่าจะเป็นของกลุ่มอายุ 70 75 และ 80 ปี จำแนกออกมาจากรายงานของกลุ่มอายุ 70 ปีขึ้นไป โดยอาศัยข้อมูลของโครงการศึกษาภาวะโรคที่รายงานไว้ในปีก่อนนี้

^d. ค่าลดลงจากการหักครั้งแรก Vertebral fracture 0.09 (95%CI: 0.07, 0.10) และ Hip fracture 0.07 (95%CI: 0.06, 0.08)

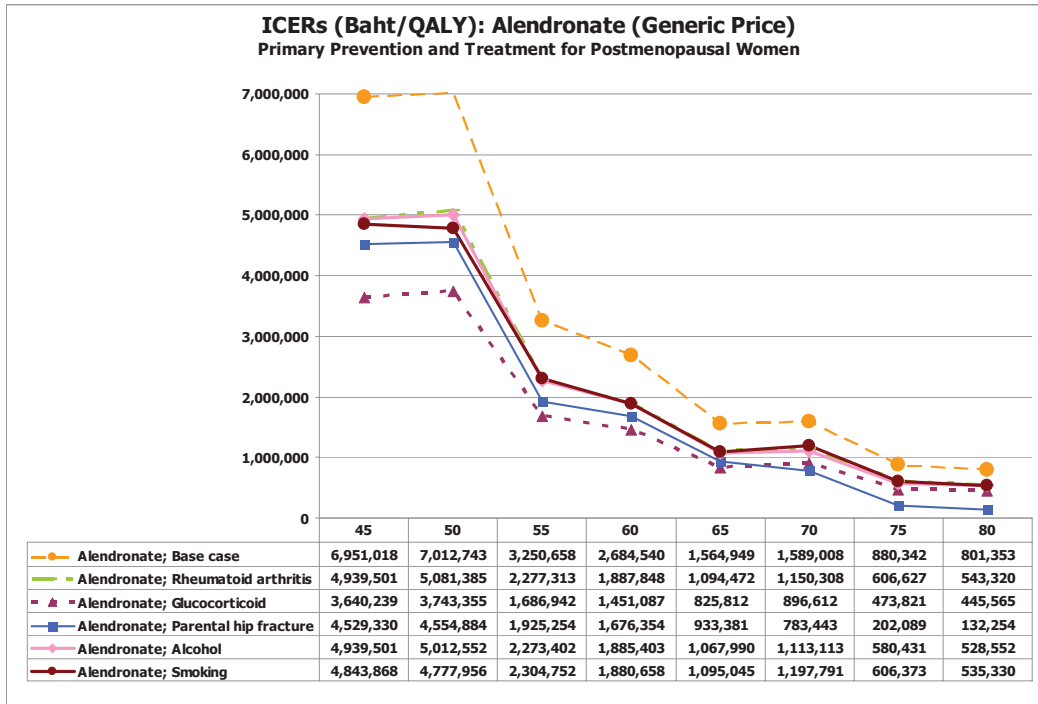
^e. ปรับเป็นมูลค่าปัจจุบันของปี 2554 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค

^f. ราคาอ้างอิง (ม.ย. 2554) ของยา calcium 1.2 g/day และ vitamin D 400 unit/day

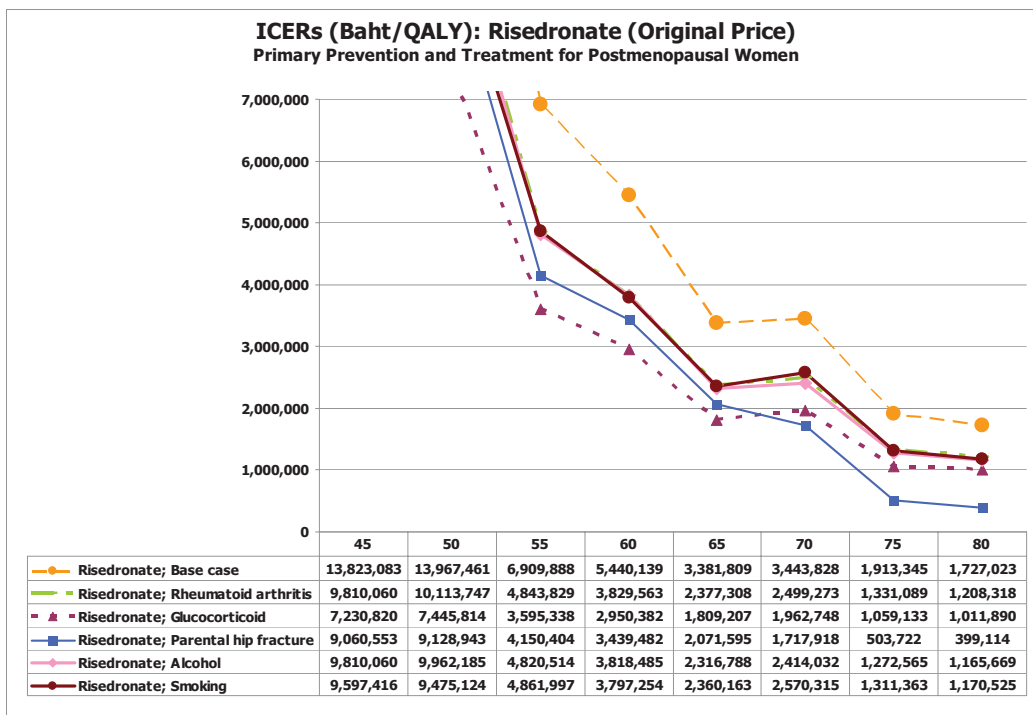
ตารางที่ 2 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหักกรณีมีปัจจัยเสี่ยงเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

Age	Rheumatoid arthritis (RA)		การใช้ยา Glucocorticoids		Parental hip fracture		Alcohol intake		Smoking	
	Major	Hip	Major	Hip	Major	Hip	Major	Hip	Major	Hip
	osteoporotic fracture	fracture	osteoporotic fracture	fracture	osteoporotic fracture	fracture	osteoporotic fracture	fracture	osteoporotic fracture	fracture
45	1.336	1.401	1.757	1.803	1.757	1.000	1.336	1.401	1.252	1.602
50	1.338	1.335	1.722	1.783	1.765	1.000	1.296	1.447	1.253	1.671
55	1.342	1.432	1.689	1.940	1.764	1.072	1.293	1.577	1.195	1.795
60	1.333	1.423	1.626	1.850	1.783	1.042	1.287	1.508	1.196	1.679
65	1.334	1.434	1.667	1.841	1.780	1.062	1.334	1.527	1.225	1.684
70	1.269	1.432	1.547	1.787	1.642	2.147	1.269	1.541	1.089	1.650
75	1.269	1.513	1.547	1.870	2.131	4.470	1.269	1.623	1.089	1.705
80	1.428	1.416	1.649	1.689	2.461	4.312	1.320	1.515	1.212	1.540

หมายเหตุ ค่า Relative risk ของการมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวต่อการเกิดภาวะกระดูกหักเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (no risk factor) โดยใช้ข้อมูลจาก FRAX[®] ของเชื้อชาติสิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ (Singapore [Malay]) กำหนดให้ค่า t-score BMD เท่ากับ -2.5 และ BMI 24 กก./ม.²



รูปที่ 6 ICERs ของยา Alendronate (ราคาขายสามัญ) กรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย (base case) และกรณีมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดกระดูกหักร่วมด้วย



รูปที่ 7 ICERs ของยา Risedronate (ราคาขายต้นแบบ) กรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย (base case) และกรณีมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดกระดูกหักร่วมด้วย

พยาบาลชอนแกน ค่าแคลเซียม (1.2 กรัม/วัน) และวิตามินดี (400 หน่วย/วัน) เท่ากับ 2,920 บาทต่อปี (ตารางที่ 1)

อรรถประโยชน์ (Utility)

การศึกษานี้ประเมินผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีสุขภาพ (quality-adjusted life years, QALY) ซึ่งปรับจากปีชีพ (life year) โดยอาศัยค่าอรรถประโยชน์ (utility) ที่ได้จากการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกหักแบบต่างๆ โดยได้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมก่อนหน้า^(31,32) สำหรับการหักครั้งต่อไป คือ secondary vertebral fracture และ secondary hip fracture ได้จากการคำนวณให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลงจากการหักครั้งแรก 0.09 และ 0.07 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

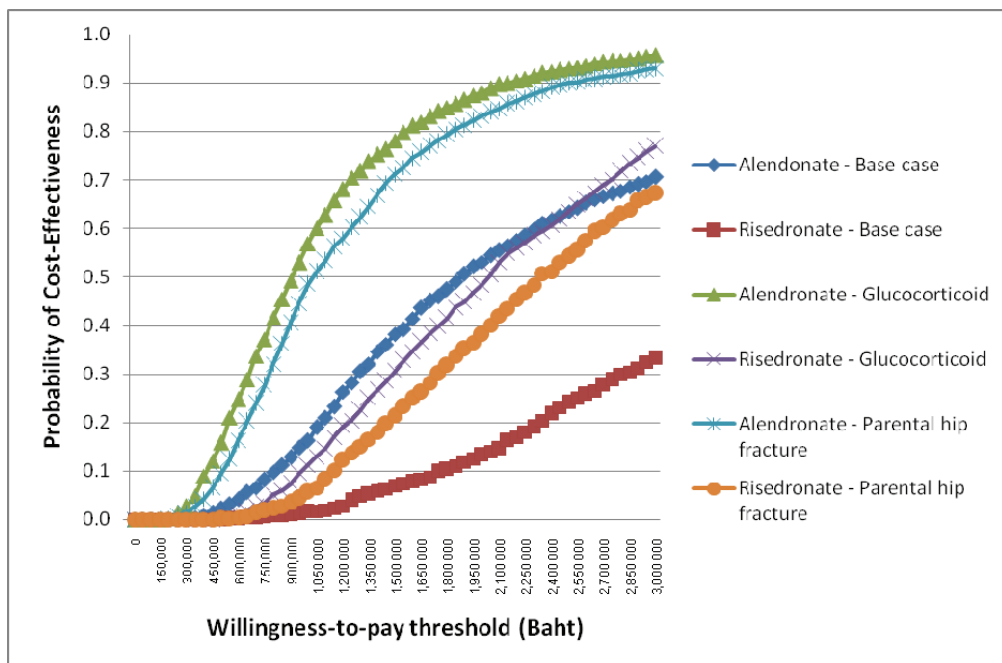
ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ พิจารณาจากหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก คือ ค่า ICER น้อยกว่า 3 เท่าของ GDP per capita⁽³³⁾ ซึ่งของประเทศไทยเท่ากับ 160,556 บาทต่อคน⁽³⁴⁾ ดังนั้น เกณฑ์การพิจารณาความคุ้มค่าอยู่ที่ 481,668 บาท/QALY

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity Analysis)

วิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) โดยกำหนดที่กลุ่มอายุ 65 ปีซึ่งไม่มีปัจจัยเสี่ยง กำหนดการแจกแจงข้อมูลสำหรับตัวแปรอัตราการเกิดกระดูกหัก ประสิทธิภาพของยา และอรรถประโยชน์แบบ beta distribution ส่วนตัวแปรต้นทุนการรักษาภาวะกระดูกหักและต้นทุนค่ายามีการกระจายแบบ gamma distribution และทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง นำเสนอความน่าจะเป็นที่ยาจะมีความคุ้มค่าสำหรับความยินดีที่จะจ่ายในระดับต่างๆด้วย acceptability curve นอกจากนี้ทำการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวโดยปรับลดราคายาลงร้อยละ 50 เพื่อพิจารณาแนวโน้มความคุ้มค่าในอนาคตกรณีที่ราคายาลดลง

ผลการศึกษา

อัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการใช้ยา Alendronate ในการป้องกันแบบปฐมภูมิสำหรับหญิง



รูปที่ 8 Acceptability curve ของยา Alendronate ในราคาขายซื้อสามัญ และ Risedronate ในราคาขายต้นแบบ ในการป้องกันกระดูกหักแบบปฐมภูมิ ในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปี



ตารางที่ 3 ICERs ของยา Alendronate (ราคายาสามัญ) และ Risedronate (ราคายาต้นแบบ) เมื่อปรับลดราคาลงร้อยละ 50

ปัจจัยเสี่ยง	ICERs (Baht/QALY)							
	45 ปี	50 ปี	55 ปี	60 ปี	65 ปี	70 ปี	75 ปี	80 ปี
Alendronate								
Rheumatoid arthritis	2,444,478	2,515,154	1,112,206	917,174	519,742	546,341	274,001	231,163
Glucocorticoid	1,792,445	1,843,942	815,130	697,032	383,562	417,759	205,271	179,477
Parental hip fracture	2,237,002	2,249,467	934,211	808,815	436,830	360,340	59,445	4,081
Alcohol	2,444,478	2,481,004	1,110,474	916,241	506,502	527,772	260,878	225,143
Smoking	2,397,134	2,363,915	1,126,584	914,427	520,628	571,376	275,314	229,907
Risedronate								
Rheumatoid arthritis	4,876,550	5,027,951	2,393,049	1,884,307	1,158,830	1,218,368	635,436	562,894
Glucocorticoid	3,584,850	3,692,207	1,767,243	1,443,385	873,171	948,589	497,297	462,106
Parental hip fracture	4,498,570	4,532,354	2,043,936	1,685,732	1,003,010	825,642	210,975	139,263
Alcohol	4,876,550	4,952,642	2,381,768	1,879,236	1,128,671	1,175,916	606,261	543,225
Smoking	4,771,054	4,709,678	2,403,183	1,869,529	1,151,183	1,255,626	627,331	547,172

วัยหมดประจำเดือนทั่วไป อายุ 45 ปี เท่ากับ 6,951,018 บาท ต่อปีสุขภาพ โดยเมื่อมีแนวโน้มลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ค่า ICER ต่ำสุดพบในกลุ่มอายุ 80 ปีขึ้นไป คือ 801,353 บาทต่อปีสุขภาพ เมื่อพิจารณาการมีปัจจัยเสี่ยงที่ละปัจจัย พบว่า ICER ของ Alendronate ในผู้มีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก หรือใช้ยา Glucocorticoids มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ต่อมสุรา หรือสูบบุหรี่ เมื่อพิจารณาความคุ้มค่าที่ระดับ 3 เท่าของ GDP หรือไม่เกิน 481,668 บาท พบว่าการใช้ Alendronate จะคุ้มค่าในหญิงอายุ 75 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก (ICER, 202,089 บาทต่อปีสุขภาพ) หรือมีการใช้ Glucocorticoids (ICER, 473,821 บาทต่อปีสุขภาพ) (รูปที่ 6)

สำหรับการใช้ Risedronate ในการป้องกันปฏิกิริยา สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป พบแนวโน้มของค่า ICER เช่นเดียวกับ Alendronate เมื่อพิจารณาการมีปัจจัยเสี่ยง พบว่า Risedronate จะมีความคุ้มค่าที่ระดับ 3 เท่าของ GDP เฉพาะในหญิงอายุ 80 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก (ICER, 399,114 บาทต่อปีสุขภาพ) ดังรูปที่ 7

ผลการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นในกลุ่มอายุ 65 ปี พบว่า การให้ยา Alendronate ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนทั่วไปจะมีโอกาสคุ้มค่ามากกว่าร้อยละ 50 เมื่อมีความยินดีจ่ายไม่ต่ำกว่า 1.9 ล้านบาทต่อปีสุขภาพ แต่ถ้ามีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก หรือใช้ยา Glucocorticoids จะมีโอกาสคุ้มค่าที่ระดับความยินดีจ่ายไม่ต่ำกว่า 1.05 หรือ 0.95 ล้านบาท ตามลำดับ ส่วนยา Risedronate จะมีโอกาสคุ้มค่ามากกว่าร้อยละ 50 ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนทั่วไปเมื่อมีความยินดีจ่ายไม่ต่ำกว่า 3.95 ล้านบาทต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น แต่ถ้าบิดา/มารดาไม่มีประวัติกระดูกสะโพกหัก หรือใช้ยา Glucocorticoids จะมีโอกาสคุ้มค่าที่ระดับความยินดีจ่ายไม่ต่ำกว่า 2.35 หรือ 2.05 ล้านบาท ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวโดยปรับลดราคายาลงร้อยละ 50 พบว่าค่า ICER ลดลงประมาณครึ่งหนึ่ง โดยเฉพาะยา Alendronate พบว่าค่า ICER ของกลุ่มที่ใช้ยา Glucocorticoids หรือบิดา/มารดาไม่มีประวัติกระดูกสะโพกหัก ร่วมกับมีอายุ 65 ปีขึ้นไป และกลุ่มที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับมีอายุ 75 ปีขึ้นไป มีค่าต่ำกว่า 3 เท่าของ GDP

ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์และข้อยุติ

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ยา Alendronate ในรายค่าซื้อสามัญ และ Risedronate ในรายค่าต้นแบบ เพื่อป้องกันภาวะกระดูกหักแบบปฐมภูมิในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนจะมีความคุ้มค่าเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ได้แก่ การใช้ยา Alendronate ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป และบิดา/มารดามีประวัติกระดูกสะโพกหัก (ICER เท่ากับ 202,089 บาทต่อปีสุขภาพ) หรือใช้ยากลุ่ม Glucocorticoids (ICER เท่ากับ 473,821 บาทต่อปีสุขภาพ) และการใช้ยา Risedronate ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไป และประวัติบิดา/มารดามีประวัติกระดูกสะโพกหัก โดยค่า ICER เท่ากับ 399,114 บาทต่อปีสุขภาพ ทั้งนี้ภายใต้เงื่อนไขว่าหญิงวัยหมดประจำเดือนมีค่า t-score BMD เท่ากับ -2.5 และมี BMI 24 กก./ม.² ดังนั้น การใช้ยาดังกล่าวในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงกว่าที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ หญิงที่มีค่า t-score BMD น้อยกว่า -2.5 และมี BMI ต่ำกว่า 24 กก./ม.² (เนื่องจากกลุ่มที่มี BMI ต่ำ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น) ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงข้างต้นจะมีโอกาสคุ้มค่า และหากปรับลดรายจ่ายลง เช่น Alendronate ซึ่งในปัจจุบันมีแนวโน้มราคา ลดลงประมาณร้อยละ 50 พบว่ามีโอกาสคุ้มค่าสำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ใช้ยา Glucocorticoids หรือบิดา/มารดามีประวัติกระดูกสะโพกหักร่วมกับมีอายุ 65 ปีขึ้นไป และกลุ่มที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับมีอายุ 75 ปีขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tosteson และคณะ⁽¹⁴⁾ และ Børgström และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งพบว่าการใช้ยากลุ่ม bisphosphonates ในหญิงที่มีความเสี่ยงสูงมีความคุ้มค่าโดยการศึกษา Tosteson และคณะ⁽¹⁴⁾ ระบุว่า การใช้ยา bisphosphonates ในหญิงที่มีความเสี่ยงใน 10 ปีข้างหน้า ตั้งแต่ร้อยละ 3 จะมีความคุ้มค่า การศึกษาของ Børgström และคณะ⁽¹²⁾ พบว่า การใช้ยา Risedronate มีความคุ้มค่าในทุกกลุ่มอายุ (50 ปีขึ้นไป) ที่มีประวัติกระดูกหักก่อนหน้านี้ หรือมีประวัติบิดา/มารดา

กระดูกสะโพกหัก

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มุ่งเน้นวิธีการในการวิเคราะห์หาความเสี่ยงที่ละเอียดถี่ถ้วน ซึ่งอาจไม่สอดคล้องในสภาพความเป็นจริงที่ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน ซึ่งตามแนวทางการรักษากระดูกพรุนโดยส่วนใหญ่ให้พิจารณาจากความเสี่ยงใน 10 ปีข้างหน้าและกำหนดค่า threshold โดยแต่ละประเทศอาจมีกำหนดที่แตกต่างกัน เช่น National Osteoporosis Foundation ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽³⁵⁾ กำหนดว่าหากหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี T score ที่ตำแหน่ง Femoral neck หรือ Spine มีค่าระหว่าง -1.0 และ -2.5 เมื่อคัดกรองโดยใช้เครื่องมือ FRAX[®] algorithm และพบว่า มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีข้างหน้า ตั้งแต่ร้อยละ 3 ขึ้นไป หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักชนิด major osteoporosis fracture ใน 10 ปีข้างหน้า ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป ควรพิจารณาให้การรักษา ดังนั้น การศึกษาต่อไป ควรศึกษาโดยพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักโดยภาพรวม เช่น กรณีมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีข้างหน้า ตั้งแต่ร้อยละ 3 ขึ้นไป หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักชนิด major osteoporosis fracture ใน 10 ปีข้างหน้า ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป เพื่อจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในสภาพความเป็นจริงได้ง่ายขึ้น

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักครั้งแรกของประเทศสหรัฐอเมริกา แต่ปรับลดความเสี่ยงลงร้อยละ 50 ตามข้อเสนอแนะของการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งระบุว่า ความเสี่ยงของคนเอเชียและคนไทยต่ำกว่าของคนอเมริกันร้อยละ 50^(15,16) ดังนั้นลักษณะของประชากรในการศึกษานี้ถือว่าเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป สำหรับค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่นำมาใช้เพื่อปรับเพิ่มความเสี่ยงกรณีมีปัจจัยเสี่ยงอาศัย FRAX[®] algorithm การศึกษานี้เลือกใช้เชื้อชาติสิงคโปร์เชื้อสายมาเลย์ ในขณะที่มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย แนะนำให้ใช้เชื้อชาติญี่ปุ่นหรืออเมริกันเอเชีย ดังนั้นการศึกษาต่อไป อาจจะวิเคราะห์เปรียบเทียบสำหรับเชื้อชาติญี่ปุ่นและอเมริกันเอเชีย นอกจากนี้ FRAX[®] algorithm แสดงผลเฉพาะการเกิดกระดูกหักชนิด major osteoporotic fracture (hip,



clinical spine, forearm, proximal humerus) และ hip fracture ดังนั้นการปรับค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักและกระดูกข้อมือหัก จึงจำเป็นต้องใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกระดูกหักชนิด major osteoporotic fracture กรณีมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้ค่าความน่าจะเป็นสูงกว่าปกติ หากในอนาคตมีข้อมูลเฉพาะเจาะจงหรือเป็นของคนไทย น่าจะเป็นประโยชน์มากขึ้นในการนำมาปรับใช้ต่อไป ตัวแบบจำลองในการศึกษานี้ไม่ได้พิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารอันเนื่องมาจากการใช้ยาซึ่งอาจมีผลทำให้ต้องหยุดใช้ยา แต่ทั้งนี้ก็ได้พิจารณาในเรื่องความร่วมมือในการใช้ยา โดยกำหนดให้ร้อยละ 50 มีความร่วมมือในการใช้ยา

โดยสรุป การใช้ยา Alendronate ที่เป็นยาชื่อสามัญ มีความคุ้มค่าที่ระดับ 3 เท่าของ GDP ในหญิงอายุ 75 ปีขึ้นไป ที่มีปัจจัยเสี่ยง คือ ประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก หรือใช้ยา Glucocorticoids สำหรับ Risedronate ที่เป็นยาต้นแบบ จะมีความคุ้มค่าเฉพาะหญิงที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติบิดา/มารดากระดูกสะโพกหัก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย (สวปก.) และสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ซึ่งสนับสนุนทุนในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณ รศ.ดร.สุพล ลิ้มวัฒนานนท์ รศ.ดร.จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์ ผศ.นพ.พิสนธิ์ จงตระกูล และผศ.ดร.อารีวรรณ เขียวชาญวัฒนา ที่ให้คำแนะนำทางวิชาการในระหว่างการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporosis International* 2009;20:703-14.
2. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Canad Med Assoc J* 2009;181:265-71.
3. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Burden

- of osteoporosis in Thailand. *J Medi Assoc Thai* 2008a;91:261-7.
4. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, et al. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporosis International* 2001;12:271-8.
5. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX[®] tool WHO Fracture Risk Assessment Tool. [online]. [cited 2011 Mar 23]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
6. Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporosis International* 2006;17:996-1007.
7. Kanis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42:4-15.
8. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technology Assessment* 2005; 9:1-145.
9. Ström O, Borgström F, Sen S, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries -an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporosis International* 2007;18:1047-61.
10. Tosteson ANA, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Managed Care* 2008a;14:605-15.
11. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX[®] in Switzerland. *Osteoporosis International* 2012;DOI:10.1007/s00198-011-1869-6.
12. Borgström F, Ström O, Coelho J, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX[®]. *Osteoporosis International* 2010;21:495-505.
13. อุษาวดี มาลีวงศ์, ปฤษฎพร กิ่งแก้ว, ฉัตรประอร งามอุโฆษ, ยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ของการคัดกรองและการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2550.
14. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States Perspective from the National Osteoporosis Foundation Guide Committee. *Osteoporosis International* 2008b;19:437-47.
15. Lau EMC, Lee JK, Suriwongpaisal P, et al. The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study

- (AOS). Osteoporosis International 2001;12:239-43.
16. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
 17. van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporosis International* 2006;17:348-54.
 18. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-32.
 19. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *J Am Med Assoc* 2001;285:320-3.
 20. Thai Osteoporosis Foundation. Clinical practice guideline of osteoporosis 2010. Bangkok: Thai Osteoporosis Foundation; 2010.
 21. สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย. รายงานการตรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2.
 22. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. ตาราง 2.2.2 จำนวนและอัตราตายต่อประชากร 1,000 คน จำแนก รายภาคและเพศ พ.ศ. 2548 - 2552. [Online]. [สืบค้น 23 มี.ค. 2554] ได้จาก: <http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/สถิติ52/index.htm>
 23. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman Ja. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
 24. ธนนรงค์ รัตนโชติพานิช, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ, สุรศักดิ์ ไชยสงค์, บัญญัติ สิทธิธัญกิจ, ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์. การทบทวนวรรณกรรม ยารักษาโรคกระดูกพรุน. นนทบุรี: สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนา หลักประกันสุขภาพไทย; 2554.
 25. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Library* 2010a.
 26. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Library* 2010b.
 27. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis International* 2007;18:1023-31.
 28. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2010;95:1555-65.
 29. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis - optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Intervent Aging* 2008;2:279-97.
 30. พิศพรธม วีระยิ่งยง. การใช้ทรัพยากรสุขภาพของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. [วิทยานิพนธ์ เกษศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2549.
 31. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:806-13.
 32. Hilgsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcified Tissue International* 2008;82:288-92.
 33. World Health Organization. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds. [Online]. [cited 2011 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html
 34. สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ. รายได้ ประชาชาติของประเทศไทย ฉบับปี พ.ศ.2552 บทสรุปผู้บริหาร. [Online]. [สืบค้น 23 มี.ค. 2554] ได้จาก: http://www.nesdb.go.th/Portals/0/eco_datas/account/ni/ni_2009/NI2009-Ex_thai.pdf
 35. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.