รายงานฉบับย่อ

การรักษาผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเอสแอลอีเพื่อป้องกันภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

ข้อมูลพื้นฐาน

โรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus) เป็นโรคแพ้ภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันมีปฏิกริยาต่อเนื้อเยื่อตัวเอง (Self antigen) โดยเชื่อว่าทั้งพันธุกรรมและปัจจัยแวดล้อมมีบทบาทร่วมกันต่อการเกิดโรค ผู้ป่วยที่เป็น SLE จะมีความผิดปรกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation) ทำให้มีการกระตุ้น B-cell clone จำนวนมาก (polyclonal activation) ก่อให้เกิดการสร้าง autoreactive antibody ต่อ self antigen การก่อตัวของ immune complex ในกระแสโลหิต (circulating immune complex) จะไปทำลายอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดความผิดปรกติของระบบต่างๆในร่างกาย อาการของผู้ป่วย SLE สามารถเกิดได้เกือบทุกอวัยวะ แต่ที่พบได้บ่อยคือ ไข้เรื้อรัง ปวดข้อ อาการของเยื่อบุและผิวหนัง (mucocutaneous) แต่ถือว่ามีอาการที่รุนแรงเมื่อเกิดอาการที่อวัยวะสำคัญ (vital organs) ได้แก่ ระบบประสาท หัวใจ ปอด ระบบโลหิต และไต [1]

ถึงแม้ว่าอาการแสดงของโรคจะมีความคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยทั่วโลก แต่ความชุกและความรุนแรงรวมถึงภาระโรคมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ [2] ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงความชุกของผู้ป่วยเอสแอลอีในประเทศไทย จากข้อมูลระบาดวิทยาระบุว่าผู้ป่วยเอสแอลอีในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการไตอักเสบลูปัสร่วมด้วยถึงร้อยละ 66.7% ซึ่งเป็นอัตราที่สูงมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเอสแอลอีในแถบยุโรปที่มีอัตราการเกิดไตอักเสบลูปัสร้อยละ 27.9 [2,3] นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย การศึกษาหนึ่งระบุว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสในประเทศไทย คิดเป็นร้อยละ 76.5 โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อคิดเป็นร้อยละ 50.5 และการเกิดภาวะไตวายคิดเป็นร้อยละ 28.6 [4]

โดยขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสแบ่งเป็น 2 ระยะได้แก่ induction phase เพื่อชะลอการเกิดโรค และ maintenance phase เพื่อลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำ พร้อมทั้งลดอาการแทรกซ้อนของโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิต [Yingyos] แนวทางการรักษาแนะนำให้ฉีด Intravenous cyclophosphamide (IVC) ทั้งในระยะ induction phase หรือ 6 เดือนแรกของการรักษา และในระยะ maintenance phase โดยให้ประจำทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี [5] อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากยาค่อนข้างมาก ได้แก่ ติดเชื้อรุนแรง ขาดประจำเดือนซึ่งมีผลต่อการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย อาการข้างเคียงต่อระบบเลือดและทางเดินอาหาร นอกจากนั้นยังไม่พบประสิทธิผลในการลดอัตราการเสียชีวิต ส่วนการรักษาด้วยยา Azathioprine (AZA) ชนิดรับประทานพบว่ามีการใช้น้อยในการรักษาผู้ป่วยระยะ

induction phase เนื่องจากมีอัตราการเกิดเป็นซ้ำมากกว่ายาอื่นๆ อย่างไรก็ตามพบว่า การรักษาระยะ maintenance phase สามารถให้ประสิทธิผลดีและมีความปลอดภัยมากกว่าการใช้ยา cyclophosphamide [6] ปัจจุบันมีการนำยารับประทาน Mycophenolate mofetil (MMF) ใช้ในการรักษามากขึ้น เนื่องจากมีอาการข้างเคียงจากการติดเชื้อ และการขาดประจำเดือนของผู้ป่วยน้อยกว่า แต่พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสท้องเสียสูงกว่ายา cyclophosphamide [7]

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายนับเป็นปัญหาสำคัญทั้งในด้านเศรษฐกิจและนโยบายส่งเสริมระบบสุขภาพในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยไตวายที่มีอายุ 30 ปี จำเป็นต้องรักษาด้วยการล้างไตซึ่งจะมีค่าใช้จ่ายตลอดชีพสูงประมาณ 8 ล้านบาท [8] ดังนั้นการป้องกันการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสชนิดรุนแรงเป็นแนวทางหนึ่งในการลดค่าใช้จ่ายให้กับระบบสุขภาพไทยได้ ดังนั้นผู้กำหนดนโยบายจำเป็นต้องพิจารณาจัดสรรทรัพยากรที่มีอยู่จำกัดอย่างเหมาะสม โดยยังคงไว้ซึ่งผลลัพธ์ด้านสุขภาพสูงสุดของผู้ป่วย การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ด้วยการประเมินต้นทุนและประสิทธิผลของการรักษาแต่ละทางเลือกที่มีอยู่ในปัจจุบันสำหรับการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสเพื่อป้องกันการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญในกระบวนการตัดสินใจเพื่อกำหนดรูปแบบการรักษาโรคดังกล่าวที่มีความคุ้มค่าตามบริบทของสังคมไทย

วัตถุประสงค์การศึกษา

เปรียบเทียบต้นทุนและอรรถประโยชน์การรักษาของแต่ละทางเลือกที่มีอยู่ในปัจจุบัน เพื่อหารูปแบบการรักษาที่ก่อให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุด โดยวิเคราะห์จากมุมมองทางสังคม

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัส ซึ่งพิจารณาจากข้อแนะนำตามแนวทางการรักษาทางคลินิกในปัจจุบันร่วมกับการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดของเขตการประเมิน โดยประชากรที่สนใจคือผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสรายใหม่ชนิด class III และ IV สำหรับต้นทุนวิเคราะห์ด้วยมุมมองทางสังคม โดยมีระยะเวลาที่สนใจคือตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการรักษาจนเสียชีวิต โดยการประเมินความคุ้มค่าของทางเลือกในการรักษาที่มีอยู่ในการศึกษานี้ ประกอบด้วย 5 วิธี ดังนี้

1. ให้ยาฉีด intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดยาลงเป็น 600 มิลลิกรัม ฉีดทุก 3 เดือน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี *(ทางเลือก 1: IVC + IVC)*

2. ให้ยาฉีด intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วย azathioprine (AZA) รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี *(ทางเลือก 2: IVC + AZA)*

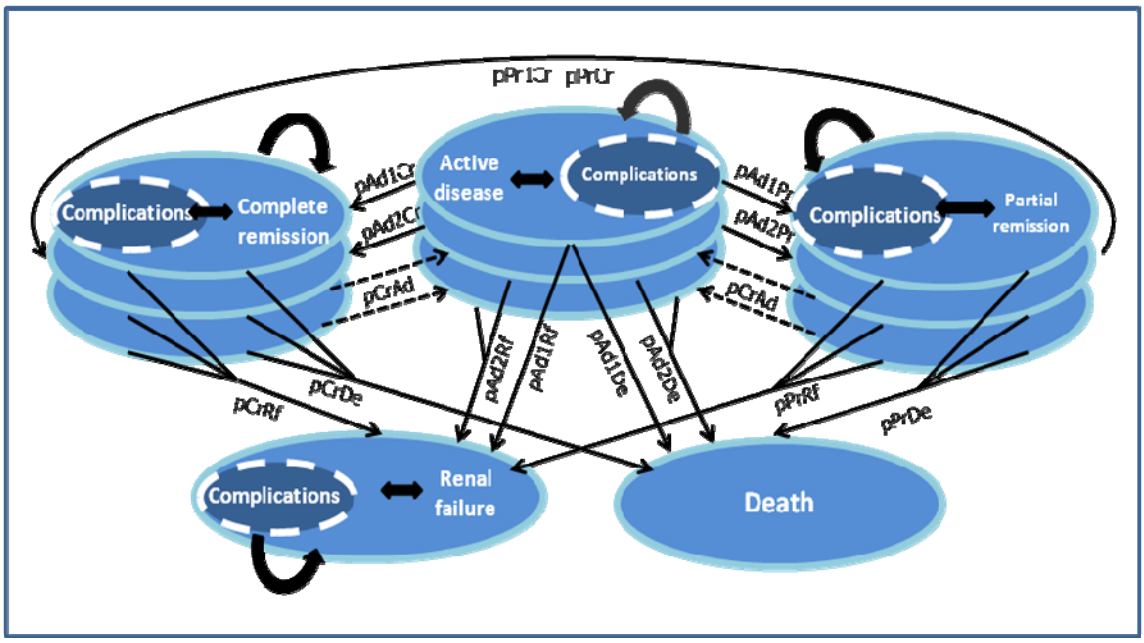
3. ให้ยาฉีด intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วย mycophenolate mofetil (MMF) รับประทานขนาด 1000 มิลลิกรัม/วัน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี *(ทางเลือก 3: IVC + MMF)*

4. ให้ mycophenolate mofetil (MMF) รับประทานขนาด 2,000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดลงเป็น 1000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วย azathioprine (AZA) โดยเฉลี่ยขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน จนครบ 3 ปี *(ทางเลือก 4: MMF + MMF + AZA)*

5. ให้ mycophenolate mofetil (MMF) รับประทานขนาด 2,000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดลงเป็น 1,500 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดลงเหลือ 1,000 มิลลิกรัม/วัน จนครบ 3 ปี *(ทางเลือก 5: MMF + MMF +MMF)*

ในการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ใช้ตัวแบบการวิเคราะห์ คือ Markov model ดังรูปที่ 1 ด้วยโปรแกรม Microsoft Office Excel 2007 เพื่อเพื่อวิเคราะห์ต้นทุนตลอดชีพต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกการรักษา 5 วิธีข้างต้น ตัวแบบที่ใช้วิเคราะห์มีสถานะทางสุขภาพหลัก 5 สถานะ ประกอบด้วย สถานะโรคกำเริบ (active disease) สถานะโรคสงบบางส่วน (partial remission) สถานะโรคสงบสมบูรณ์ (complete remission) สถานะไตวายเรื้อรัง (Renal failure) ซึ่งทั้ง 4 สถานะนี้จะมีสถานะย่อยเป็นการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรค (Complication) และแต่ละสถานะสุขภาพมีการเปลี่ยนกลับไปกลับมาระหว่างสถานะหนึ่งไปสู่อีกสถานะหนึ่งได้ในแต่ละรอบเวลา (cycle) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วยรายใหม่ที่เข้ารับการรักษาจะตอบสนองต่อยาและมีการเปลี่ยนสถานะสุขภาพตั้งแต่ 6 เดือนแรกของการรักษาในปีที่หนึ่ง หลังจากนั้นการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจะเกิดขึ้นตามรอบเวลาในหน่วยปี ดังนั้นการศึกษานี้กำหนดไว้ที่ 6 เดือนในปีแรกและในปีถัดไปกำหนดไว้ที่ 1 ปี จนในที่สุดเข้าสู่สถานะสุดท้ายคือการเสียชีวิต (Death) โดยกำหนดให้ผู้ป่วยทุกคนไม่อายุไม่เกิน 100 ปี ตัวแบบดังกล่าวได้ถูกพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจสอบความถูกต้อง

รูปที่ 1 Markov model



จากตัวแบบข้างต้น ตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วย ประสิทธิผลการรักษาของยาพิจารณาจากประสิทธิผลในการเพิ่มโอกาสการเกิด partial หรือ complete remission และประสิทธิผลในการลดโอกาสในการกลับเป็นซ้ำ โอกาสการเกิดไตวายเรื้อรัง และโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม อย่างไรก็ตามไม่พบข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบทางเลือกการรักษาทั้ง 5 วิธีตามขอบเขตงานวิจัยชิ้นนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้การวิเคราะห์เชิงอภิมานแบบ indirect comparison ด้วยวิธี fixed effect multi-treatments meta-analysis โปรแกรม Winbug 1.4.3 ซึ่งเป็นเครื่องมือในการวิเคราะห์เชิงอภิมาณระหว่างการศึกษาที่เปรียบเทียบทางเลือกการรักษาที่ต่างกันเพื่อเป็นการเปรียบเทียบโดยอ้อม นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนสถานะอย่างต่อเนื่องตามตัวแปรของการเปลี่ยนสถานะ (transitional parameters) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม และตัวแปรของโอกาสการเสียชีวิตซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งการเสียชีวิตจากโรคไตอักเสบลูปัส จากโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม รวมถึงการเสียชีวิตตามกลุ่มอายุในประชากรไทยที่วไปด้วย ซึ่งได้ข้อมูลจากโครงการภาระโรค สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ

ข้อมูลต้นทุนพิจารณาในมุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่ใช้วิเคราะห์จึงครอบคลุมต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ประกอบด้วย การรักษาอาการไตอักเสบลูปัส การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื่อรังซึ่งพิจารณาจากต้นทุนเฉลี่ยของการรักษาทั้งด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้องและล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม รวมทั้งค่าใช้จ่ายจากการรักษาอาการแทรกซ้อนและการรักษาโรคร่วม (co-morbidity) แหล่งที่มาของต้นทุนที่ใช้วิเคราะห์มาจากฐานข้อมูล

โรงพยาบาล รายการต้นทุนมาตรฐานของโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ การทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยที่ทำในประเทศไทย รวมทั้งการทบทวนทะเบียนผู้ป่วย ส่วนตัวแปรอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยได้จากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศ ข้อมูลต้นทุนที่ได้จากการศึกษาในอดีตจะถูกปรับด้วยค่าดัชนีราคาผู้บริโภคของธนาคารแห่งประเทศไทย และการวิเคราะห์ต้นทุนและอรรถประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในอนาคตถูกปรับลดค่าด้วยอัตราปรับลด (discounted rate) ที่ร้อยละ 3 นอกจากนั้น การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไวแบบสุ่ม (Probability sensitivity analysis) เพื่อพิจารณาความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์สรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์

Parameter description	Distribution	Mean	SE	Reference
Parametric form of survival data of dialysis cohort, fitting the model using weibull distribution				
Constant in survival analysis for baseline hazard (cons)	LogNormal	-11.18	0.24	[8]
Age coefficient in survival analysis (ageC)	LogNormal	0.03	0.00	
Ancilliary parameter in Weibull distribution (gamma)	LogNormal	0.07	0.02	
Lambda parameter survival analysis = EXP(cons+ageC*Age)				
Transitional probability Baseline Parameter				
1st year of Active disease to Partial remission (pAd1Pr)	Beta	0.225	0.049	[9]
1st year of Active disease to Complete remission (pAd1Cr)	Beta	0.062	0.032	[9]
1st year of Active disease to Renal failure (pAd1Rf)	Normal	0.00099	0.004	[9]
1st year of Active disease to Death (pAd1De)	Normal	0.00099	0.004	[9]
1st year of Complete remission to Renal failure (pCr1Rf)	Beta	0.004	0.002	[10]
1st year of Complete remission to Death (pCr1De)	Beta	0.008	0.004	[11]
1st year of Partial remission to Renal failure (pPr1Rf)	Beta	0.055	0.012	[10]
1st year of Partial remission to Death (pPr1De)	Beta	0.031	0.009	[11]
1st year of Partial remission to Complete remission (pPr1Cr)	Beta	0.276	0.055	[12]
2nd year of Active disease to Partial remission (pAd2Pr)	Beta	0.014	0.003	[10]
2nd year of Active disease to Complete remission (pAd2Cr)	Beta	0.069	0.004	[10]
2nd year of Active disease to Renal failure (pAd2Rf)	Beta	0.020	0.003	[10]
2nd year of Active disease to Death (pAd2De)	Beta	0.010	0.004	[10]
Complete remission to Active disease (pCrAd)	Beta	0.051	0.006	[10]

Parameter description	Distribution	Mean	SE	Reference
Complete remission to Renal failure (pCrRf)	Beta	0.004	0.002	[10]
Complete remission to Death (pCrDe)	Beta	0.008	0.004	[11]
Partial remission to 1st Active disease (pPrAd)	Beta	0.097	0.012	[10]
Partial remission to Renal failure (pPrRf)	Beta	0.055	0.012	[10]
Partial remission to Death (pPrDe)	Beta	0.031	0.009	[11]
Partial remission to Complete remission (pPrCr)	Beta	0.276	0.055	[12]
Rate of complication per year				
Rate of having complication of major infection	Gamma	0.25	0.25	[13]
Rate of having complication of hematological event	Gamma	0.10	0.10	[13]
Rate of having complication of gastrointestinal event	Gamma	0.44	0.44	[13]
Rate of having complication of major infection	Gamma	0.02	0.02	[13]
Rate of having complication of hematological event	Gamma	0.06	0.06	[13]
Rate of having complication of gastrointestinal event	Gamma	0.07	0.07	[13]
Rate of having complication of major infection	Gamma	0.02	0.02	[13]
Rate of having complication of hematological event	Gamma	0.02	0.02	[13]
Rate of having complication of gastrointestinal event	Gamma	0.12	0.12	[13]
Rate of having complication of major infection	Gamma	0.06	0.06	[14]
Rate of having complication of hematological event	Gamma	0.00	0.00	[14]
Rate of having complication of gastrointestinal event	Gamma	0.09	0.09	[14]
Efficacy of treatment parameters				
Relative risk of IVC+MMF of complete remission	Gamma	1.61	1.92	[15]
Relative risk of IVC+MMF of partial remission	Gamma	1.03	0.87	[15]
Relative risk of IVC+MMF of relapse compared	Gamma	N/A	N/A	[15]
Relative risk of IVC+MMF of renal failure	Gamma	0.07	0.07	[15]
Relative risk of IVC+MMF of death compared	Gamma	0.84	1.45	[15]
Relative risk of IVC+AZA of complete remission	Gamma	1.20	0.08	meta-analysis
Relative risk of IVC+AZA of partial remission	Gamma	4.11	1.12	meta-analysis
Relative risk of IVC+AZA of relapse	Gamma	0.72	0.04	meta-analysis
Relative risk of IVC+AZA of renal failure	Gamma	0.39	0.06	meta-analysis
Relative risk of IVC+AZA of death	Gamma	0.27	0.03	meta-analysis

Parameter description	Distribution	Mean	SE	Reference
Relative risk of IVC+MMF of complete remission	Gamma	1.01	0.06	meta-analysis
Relative risk of IVC+MMF of partial remission	Gamma	3.49	0.99	meta-analysis
Relative risk of IVC+MMF of relapse	Gamma	0.45	0.02	meta-analysis
Relative risk of IVC+MMF of renal failure	Gamma	0.91	0.11	meta-analysis
Relative risk of IVC+MMF of death	Gamma	0.34	0.03	meta-analysis
Relative risk of MMF+MMF of complete remission	Gamma	1.20	0.08	meta-analysis
Relative risk of MMF+MMF of partial remission	Gamma	4.82	0.45	meta-analysis
Relative risk of MMF+MMF of relapse compared	Gamma	1.36	0.22	meta-analysis
Relative risk of MMF+MMF of renal failure	Gamma	4.59	6.64	meta-analysis
Relative risk of MMF+MMF of death	Gamma	0.60	0.16	meta-analysis
Cost of drug 1st year (Direct medical cost)				
Cost of IVC+IVC (per year)	Gamma	2,204	220	[16]
Cost of IVC+AZA (per year)	Gamma	3,978	398	[16]
Cost of IVC+MMF (per year)	Gamma	38,912	3,891	[16]
Cost of MMF+MMF (per year)	Gamma	111,283	11,128	[16]
Cost of MMF+MMF+MMF (per year)	Gamma	111,283	11,128	[16]
Cost of drug 2st year (Direct medical cost)				
Cost of IVC+IVC (per year)	Gamma	2,316	232	[16]
Cost of IVC+AZA (per year)	Gamma	4,380	438	[16]
Cost of IVC+MMF (per year)	Gamma	75,219	7,522	[16]
Cost of MMF+MMF (per year)	Gamma	4,380	438	[16]
Cost of MMF+MMF+MMF (per year)	Gamma	112,829	11,283	[16]
Cost of drug 3st year (Direct medical cost)				
Cost of IVC+IVC (per year)	Gamma	2,316	232	[16]
Cost of IVC+AZA (per year)	Gamma	4,380	438	[16]
Cost of IVC+MMF (per year)	Gamma	75,219	7,522	[16]
Cost of MMF+MMF (per year)	Gamma	4,380	438	[16]
Cost of MMF+MMF+MMF (per year)	Gamma	75,219	7,522	[16]
Cost of treatment for complication/episode				
Major infection e.i. Septicaemia, unspecified (A419 + M321)	Gamma	26,412	41,381	Hospital database

Parameter description	Distribution	Mean	SE	Reference
Heamatoligical event (D70 + M321)	Gamma	7,347	1,989	Hospital database
Gastrointestinal event	Gamma	21	21	Hospital survey
Other direct medical cost e.i. laboratory cost, OPD services				
Laboratory cost of hematology test (per visit)	Gamma	90	9	Hospital survey
Laboratory cost of BUN, Cr (per visit)	Gamma	100	10	Hospital survey
Laboratory cost of Alb (per visit)	Gamma	50	5	Hospital survey
Laboratory cost of Urinalysis and Microscopy (per visit)	Gamma	150	15	Hospital survey
Laboratory cost of 24 hr urine collection (per visit)	Gamma	400	40	Hospital survey
Cost of OPD services (per visit)	Gamma	285	29	[17]
Cost of IPD services for complication treatment				
Hospitalization of IPD service i.e. room & food (per day)	Gamma	1278	128	[17]
Hospitalization of nursing services (per day)	Gamma	419	42	[17]
Hospitalization of IPD services (per day)	Gamma	70	7	[17]
Hospitalization of common services (per day)	Gamma	158	16	[17]
Hospitalization of physician services (per day)	Gamma	317	32	[17]
Direct non-medical cost of treatment for lupus nephritis				
Cost of travel of patient in 3rd hospital (per visit)	Gamma	285	387	[17]
Cost of food of patient in 3rd hospital (per visit)	Gamma	53	93	[17]
Direct non-medical cost of complication i.e. travel costs, foods, accommodation				
Patient treatment in 3rd hospital for MI (per episode)	Gamma	1,178	1,966	[17]
Patient treatment in 3rd hospital for HE (per episode)	Gamma	443	666	[17]
Indirect medical cost of treatment for lupus nephritis				
Cost of productivity loss of patient (per visit)	Gamma	80	80	[17]
Cost of productivity loss of care giver (per visit)	Gamma	96	96	[17]
Indirect medical cost of complication				
Productivity loss of patient, care giver for MI (per episode)	Gamma	5,739	5,739	[17]
Productivity loss of patient, care giver for HE (per episode)	Gamma	1,013	1,013	[17]
Cost of chronic peritoneal dialysis in renal failure patient				
Cost of dialysis solution with bag (per set)	Gamma	163.3	15.27	[18]
Sessions of PD (per day)	Gamma	3.89	0.33	[18]

Parameter description	Distribution	Mean	SE	Reference
Gauze+cotton+alcohol (per day)	Gamma	28	4.00	[18]
Investigations e.g. BUN Cr Electrolyte chest x ray (per visit)	Gamma	790	238	[18]
Cost of Erythropoietin	Gamma	1,050	335	[18]
Doses of erythropoietin required per patient (per week)	Gamma	2.0	0.13	[18]
Cost of complication (peritonitis) from peritoneal dialysis				
Rate (per year) of having peritonitis among PD	Gamma	0.3294	0.5739	[18]
Cost of treating peritonitis	Gamma	32,000	24,000	[18]
Other cost i.e. direct non-medical cost, indirect non medical cost				
Direct non-medical care cost i.e. travel costs, foods,	Gamma	4,811	1,188	[18]
Indirect non-medical cost i.e. productivity loss	Gamma	2,716	635	[18]
Total cost of treating co-morbidities				
Unit cost of IP case of university hospitals in Thailand	Gamma	14,919	14,919	[18]
Unit cost of OP visit of university hospitals in Thailand	Gamma	1,658	1,658	[18]
Incidence rate of IP visits for treating of co-morbidities	Nornal	0.98	0.04	[18]
Incidence rate of emergency visits for treating co-morbidity	Nornal	2.13	0.17	[8]
Incidence rate of OP visits for treating of co-morbidity	Nornal	12.85	0.44	[8]
Utility parameters				
Utility weight for "Active disease"	Beta	0.6	0.06	[19]
Utility weight for "Complete remission"	Beta	0.9	0.09	[19]
Utility weight for "Partial remission"	Beta	0.7	0.07	[19]
Utility weight for "Renal failure"	Beta	0.6	0.08	[18]

ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์ของผู้ป่วยอายุ 35 ปี ได้รับการรักษาทางเลือกที่ 2, 3, 4 และ 5 เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานตามทางเลือกที่ 1 ผลการศึกษาพบว่าทางเลือกที่ 2: IVC+AZA เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดเมื่อเทียบการทางเลือกอื่นที่มีอยู่ เนื่องจากก่อให้เกิดต้นทุนตลอดชีพของผู้ป่วยน้อยกว่าทุกทางเลือก และมีประสิทธิผลของการรักษาในรูปของจำนวนปีสุขภาวะสูงกว่าวิธีมาตรฐานตามทางเลือกที่ 1 และทางเลือกที่ 3 แต่ใกล้เคียงกับทางเลือกที่ 4 และ 5 ดังตารางที่ 2 ดังนั้นการรักษาตามทางเลือกที่ 2 จึงเป็นรูปแบบการรักษาที่

สามารถประหยัดต้นทุนตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วย 1 รายได้ประมาณ 440,000 บาท และเกิดผลได้ด้านสุขภาพในรูปของปีสุขภาวะได้เพิ่มขึ้น 0.24 QALYs เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน ดังตาราง 3

ตารางที่ 2 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนรวมตลอดชีพ (บาท)	จำนวนปีชีวิต (Total life years)		จำนวนปีสุขภาวะ (Quality Adjusted Life Years/QALYs)
		ก่อนปรับลด (non discounted)	หลังปรับลด (discounted)	
1. IVC+IVC	1,882,000	31.22	19.53	13.094
2. IVC+AZA	1,777,000	31.52	19.68	13.335
3. IVC+MMF	2,035,000	31.41	19.63	13.292
4. MMF+MMF+AZA	2,021,000	31.42	19.65	13.329
5. MMF+MMF+MMF	2,187,000	31.42	19.65	13.329

ตารางที่ 3 สรุปผลการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์

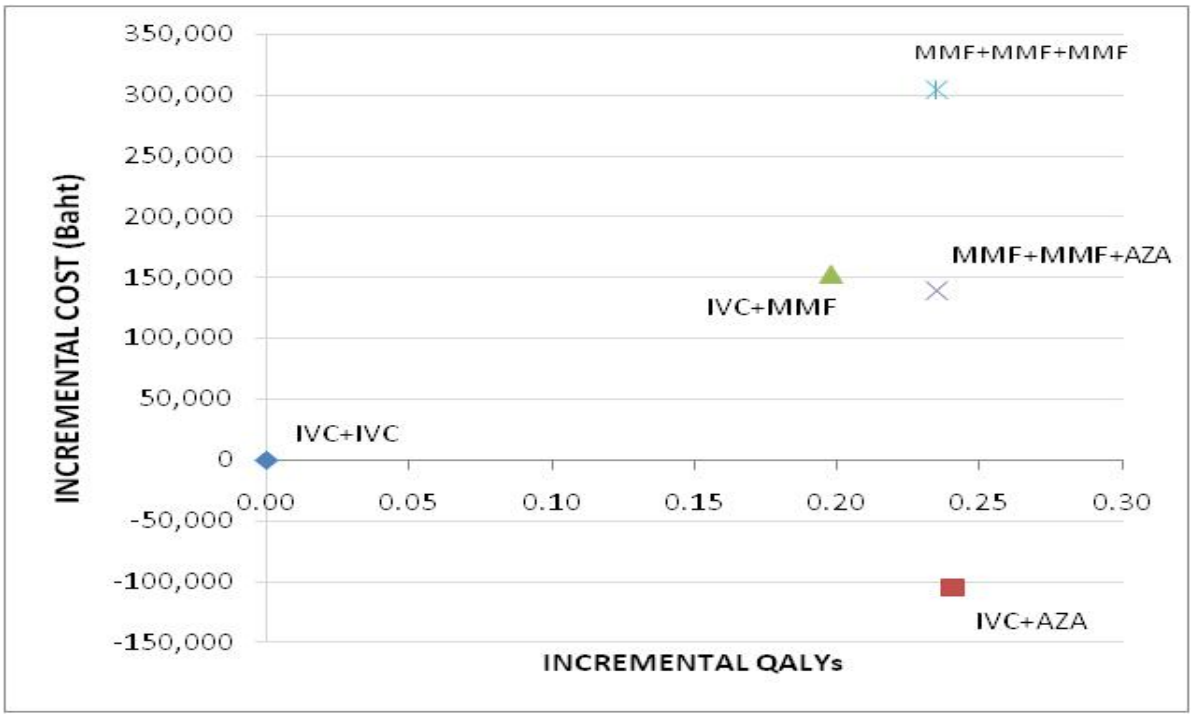
ทางเลือกในการรักษา	Incr. cost	Incr. QALYs	ICER
IVC+IVC vs IVC+AZA	-105,000	0.24	- 436,000
IVC+IVC vs IVC+MMF	153,000	0.20	774,000
IVC+IVC vs MMM+MMM+AZA	139,000	0.23	592,000
IVC+IVC vs MMM+MMM+MMF	305,000	0.23	1,298,000

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของทางเลือกการรักษาผูป่วยไตอักเสบลูปัสถูกนำเสนอในรูปของอัตราส่วนเพิ่มต้นทุนประสิทธิผล (Incremental cost-effectiveness) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานตามทางเลือกที่ 1 (IVC + IVC) ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสที่แนะนำอยู่ใน clinical practice guideline ของประเทศไทยในปัจจุบัน การแสดงผลในรูปของ cost-effectiveness plane ดังรูป *2*

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในกรอบเวลา *5* ปี หากใช้การรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสด้วยรูปแบบการรักษาที่แนะนำตามแนวทางการรักษาทางคลินิกตามทางเลือกที่ 1 (IVC+IVC) จำเป็นต้องใช้งบประมาณคิดเป็น 11,844 ล้านบาทใน 5 ปี หากใช้การรักษาตามทางเลือกที่ 2 (IVC+AZA) จำเป็นต้องใช้

งบประมาณคิดเป็นเงิน มีค่าใช้จ่ายคิดเป็นเงิน 11,184 ล้านบาทใน 5 ปี ดังนั้นการเปลี่ยนรูปแบบการรักษาจากทางเลือกที่ 1 มาเป็นทางเลือกที่ 2 สามารถประหยัดงบประมาณที่ต้องใช้ในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ทั้งสิ้น 660 ล้านบาทในกรอบเวลา 5 ปี ดังตารางที่ 4

รูปที่ 2 Cost-Effectiveness plane



ตารางที่ 4 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณ

Year	IVC+IVC	IVC/AZA	งบประมาณลดลง จากการใช้ IVC+AZA
1	2,510,895,000	2,371,036,000	- 139,859,000
2	2,437,762,000	2,301,976,000	- 135,786,000
3	2,366,759,000	2,234,928,000	- 131,831,000
4	2,297,825,000	2,169,833,000	- 127,991,000
5	2,230,898,000	2,106,634,000	- 124,263,000
Total	11,844,139,000	11,184,408,000	- 659,730,000

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่าการให้ยาฉีด Intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วย Azathioprine (AZA) รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดสำหรับการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสรายใหม่ชนิด class III และ IV ด้วยมุมมองทางสังคม เนื่องจากเป็นทางเลือกที่สามารถประหยัดงบประมาณและเพิ่มผลลัพธ์ด้านสุขภาพได้มากที่สุด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ดังนี้

ข้อจำกัดด้านข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากยา เช่น การติดเชื้อรุนแรง คลื่นไส้อาเจียน เม็ดเลือดขาวต่ำ การขาดประจำเดือนซึ่งอาจส่งผลต่อการเจริญพันธ์ รวมถึงอาการข้างเคียงในระยะยาว เช่น การเพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งที่กระเพาะปัสสาวะ มะเร็งที่ผิวหนัง อาการข้างคียงเหล่านี้พบในผู้ป่วยที่ใช้ยา cyclophosphamide มากกว่ายา mycophenolate mofetil ดังนั้นผลการศึกษานี้จึงอาจนำเสนอประสิทธิผลของยา mycophenolate mofetil ต่ำกว่าความเป็นจริง

ข้อจำกัดด้านข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลทางคลินิกของทางเลือกต่างๆในการศึกษานี้มาจากการศึกษา randomized control trail ซึ่งส่วนใหญ่มีขนาดเล็กจึงอาจมีข้อจำกัดด้านคุณภาพของข้อมูล นอกจากนี้ไม่พบการศึกษาที่ทำการวิจัยประสิทธิผลของยาเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกที่กำหนดไว้ในการศึกษานี้โดยตรง ดังนั้นนักวิจัยจึงจำเป็นต้องใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ observational study มาวิเคราะห์ร่วมด้วย โดยการเปรียบเทียบประสิทธิผลด้วยวิธี indirect comparison นอกจากนี้ ข้อมูลพื้นฐานระบุว่าความรุนแรงของโรคและประสิทธิผลการรักษาอาจแตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ แต่การศึกษาทางคลินิกที่เฉพาะเจาะจงในกลุ่มประชากรคนเอเชียมีจำกัด การศึกษานี้จึงใช้ผลการศึกษาทางคลินิกที่ทำในกลุ่มประชากรจากหลายเชื้อชาติแทน

ข้อมูลต้นทุนบางส่วนเก็บ เช่น ต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลต้นทุนอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งได้จากการทบทวนทะเบียนผู้ป่วยจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเพียงโรงพยาบาลเดียว ดังนั้นจึงอาจเป็นข้อจำกัดในการสะท้อนต้นทุนในภาพรวมทั้งสังคม นอกจากนั้นข้อมูลต้นทุนของอาการข้างเคียงอื่นๆ กำหนดจาดรหัส ICD 10 ซึ่งอาจไม่ครอบคลุมอาการที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ยกตัวอย่างเช่น การติดเชื้อรุนแรงกำหนดรหัส ICD 10 คือ A419 + M321 ประกอบด้วย septicaemia และ unspecified major infection เป็นต้น อีกทั้งข้อมูลต้นทุนที่ได้จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลอาจมีความซ้ำซ้อนกับข้อมูลต้นทุนราคายา

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาของ Wilson และคณะฯ ในปี 19997 ทำการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา mycophenolate mofetil สำหรับใช้เป็น firstline therapy ในผู้ป่วยไตอักเสบลูปัส โดยกำหนดกรอบเวลาการประเมินที่ 6 เดือนแรกของการรักษา และไม่ได้พิจารณาครอบคลุมสถานะทางสุขภาพของการเกิดไตวายเรื้อรังและการเสียชีวิต สำหรับการศึกษานี้แม้ว่าจะเป็นการเปรียบเทียบยาตัวเดียวกัน แต่เป็นการพิจารณาตามรูปแบบการรักษาทางเลือกที่มีอยู่ในปัจจุบันทั้งหมดซึ่งมีความครอบคลุมมากกว่า อีกทั้งกำหนดสถานะทางสุขภาพที่ครอบคลุมถึงไตวายเรื้อรังและการเสียชีวิต และใช้กรอบเวลาการประเมินเป็นตลอดชีวิตของ

ผู้ป่วย ดังนั้นผลการศึกษาจึงสามารถสะท้อนผลกระทบต่อการรักษาในระยะยาว อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติเป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบจะมีการปรับรูปแบบการรักษาตามการรุกลามของโรคและอาการของผู้ป่วยแต่ละคนซึ่งไม่มีรูปแบบแน่นอน แต่การศึกษานี้ประเมินผลการรักษาโดยพิจารณาจากรูปแบบการรักษาที่กำหนดไว้แน่นอนตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ทำไว้ในอดีต

ประเด็นจริยธรรมที่สำคัญในกรณีผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์อาจได้รับผลกระทบต่อการใช้ยา cyclophosphamide เนื่องจากอาการข้างเคียงของยาต่อระบบเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย ดังนั้นการจำกัดการใช้ยา mycophenolate mofetil ในผู้ป่วยหญิงกลุ่มนี้อาจจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาให้การรักษาตามความเหมาะสม

การศึกษาข้างต้นได้กำหนดกลุ่มประชากรเป็นผู้ป่วยรายใหม่เท่านั้น การศึกษานี้ยังไม่ได้ครอบคลุมถึงการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นผลการศึกษาจึงยังไม่สามารถให้ข้อสรุปสำหรับการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างไรก็ตามขณะนี้มีการศึกษาทางคลินิกในประเทศไทยเพื่อประเมินการรักษาด้วยยา mycophenolate mofetil ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งต้องรอผลการศึกษาต่อไปในอนาคต

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. แนวทางการรักษาทางคลินิกควรปรับปรุงข้อแนะนำในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสรายใหม่ โดยแนะนำให้ใช้การรักษาในทางเลือกที่ 2: ให้ยาฉีด Intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วย Azathioprine (AZA) รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี แทนการใช้ยาฉีด Intravenous cyclophosphamide (IVC) เดือนละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดยาลงเป็น 600 มิลลิกรัม ฉีดทุก 3 เดือน ต่อเนื่องจนครบ 3 ปี ซึ่งแนะนำไว้ในแนวทางการรักษาทางคลินิกในปัจจุบัน

2. ข้อมูลจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญระบุว่าในขณะนี้มีการศึกษาทางคลินิก โดยใช้ยา intravenous cyclophosphamide แล้วตามด้วยยา mycophenolate mofetil ขนาดสูงกว่า 1000 มก.ต่อวัน หรือ การให้ mycophenolate mofetil ต่อเนื่องกัน 2 ปี คาดว่าผลการศึกษาจะเผยแพร่ใน 1-2 ปีข้างหน้า ผลจากการศึกษาดังกล่าวจะถูกนำมาใช้ประกอบการวิเคราะห์เพื่อปรับปรุงผลของงานวิจัยชิ้นนี้ตามข้อมูลล่าสุดต่อไปในอนาคต

3. เนื่องด้วยข้อจำกัดของข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยดื้อยาหรือการกลับเป็นซ้ำหลายๆ ครั้ง ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยในกรณีนี้จึงขอให้ขึ้นกับความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญหรือรอข้อมูลการวิจัยทางคลินิกในอนาคต

References

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006; 15(5):308-18.
2. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world – is it any different? Lupus 2008; 22(4):643-55.
3. Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P *et al*. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. Am J Kidney Dis 1995; 26(2): 300-7.
4. แนวทางการรักษาทางคลินิกผู้ป่วยไตอักเสบลูปัส สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2548
5. Berden JH. Azathioprine, the Cinderella in the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(8):2611-2; author reply 2612.
6. Yong, PFK, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. Biologics 2008; 2(2):297-310.
7. Appel GB, Contreras G, Dooley MA *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1103-12.
8. Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. Value Health 2007; 10:61-72.
9. Ong LM, Hooi LS, Lim TO *et al.* Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005; 10:504-10.
10. Illei GG, Takada K, Parkin D *et al.* Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. Arthritis Rheum 2002; 46(4):995-1002.
11. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:46-53.
12. Melo AKG, Avelar AB, Maegawa FKM, Souza BDB. Analysis of 100 patients with lupus nephritis followed up for 2 years. Rev Bras Reumatol 2009; 49(1):8-19.
13. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350:971-80.

14. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1076-84.
15. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Lupus 2010; 19:703-710.
16. Drug Medical Supply Information Center (DMSIC). Prices of drugs and medical devices; 2009. http://dmsic.moph.go.th/price/price1.php (31 May 2010, date last accessed).
17. Health Intervention and Technology Assessment Program. HITAP costing menu; 2010. http://www.hitap.net/ costingmenu/ (5 July 2010, date last accessed).
18. Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1096-101.