

การประเมินต้นทุนประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อยในบริบทของประเทศไทย

อรนุช แจ่มดี¹, อัญชลี เพิ่มสุวรรณ² และ สกนธ์ สุภากุล²

¹โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

²ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อยในบริบทของประเทศไทย **วิธีการวิจัย:** การวิจัยใช้แบบจำลองต้นไม้การตัดสินใจ (decision tree) เพื่อเปรียบเทียบ 3 ทางเลือกในการรักษา คือ 1) ยาฉีด ceftazidime ในโรงพยาบาล 2) ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate ในโรงพยาบาล 3) ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate โดยจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติคือ ภายใน 48 ชั่วโมง การศึกษานี้ใช้มุมมองของผู้ให้บริการในการวิเคราะห์ ดังนั้นจึงพิจารณาเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเท่านั้น ข้อมูลดังกล่าวได้จากโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี โดยปรับต้นทุนให้อยู่ในค่าของปี 2555 ตัวแปรผลลัพธ์การรักษาคือการทบทวนวรรณกรรมและความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ โดยประสิทธิผลถูกวัดในรูปของครั้งสุภาพการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (Quality Adjusted Febrile Neutropnia Episode: QAFNE) ใน 1 รอบการรักษาหรือ 30 วัน การศึกษานี้วิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) และวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) **ผลการวิจัย:** ทางเลือกที่ 3 มีต้นทุนต่ำที่สุดเท่ากับ 4,804 บาทและประสิทธิผลดีที่สุดเท่ากับ 0.5955 QAFNE เมื่อเทียบกับทางเลือกที่ 1 ทางเลือกที่ 2 และ 3 ช่วยประหยัดเงินได้ 10,667 และ 16,181 บาทต่อ QAFNE ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ความไวพบว่า ค่าอรรถประโยชน์การให้ยาฉีดปฏิชีวนะในโรงพยาบาล ค่าอรรถประโยชน์การให้ยารับประทานปฏิชีวนะในโรงพยาบาล และระยะเวลาการให้ยารับประทานปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมีผลต่อค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม **สรุป:** การให้ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate ในโรงพยาบาล หรือการให้ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate โดยจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติภายใน 48 ชั่วโมง อาจเป็นทางเลือกใหม่ที่มีต้นทุนต่ำและมีประสิทธิผลที่ดีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อยในบริบทของประเทศไทย

คำสำคัญ: การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ ผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ เภสัชเศรษฐศาสตร์

รับต้นฉบับ: 2 พค. 2556, รับลงตีพิมพ์: 28 มิย. 2556

ผู้ประสานงานบทความ: ออรนุช แจ่มดี โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี จังหวัดลพบุรี 82180 E-mail: Nooliverpool@gmail.com

บทนำ

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) คือ ภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophils) รวมทั้งแบนด์ฟอร์ม (band forms) น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ลบ.ม.ม.) หรือมีแนวโน้มจะลดจำนวนลงจนต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลบ.ม.ม. ใน 48 ชั่วโมงร่วมกับมีไข้ คือ วัดอุณหภูมิของร่างกายทางปากได้มากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียสครั้งเดียวหรือวัดได้อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.0 องศาเซลเซียสเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง (1) ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยภาวะนี้จะมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกันมากและมีการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย จึงมีการจัดกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มความเสี่ยงมากและความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดอาการแทรกซ้อนจนถึงขั้นเสียชีวิตจากการติดเชื้อ แบบประเมิน The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk index (MASCC risk index) ถูกใช้อย่างแพร่หลาย (2) จากการศึกษาในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2546 โดยใช้แบบวัดดังกล่าวพบผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงน้อยประมาณร้อยละ 40 (3) ซึ่งถือเป็นจำนวนที่ค่อนข้างสูงพอสมควร The Infectious Diseases Society of America (IDSA) ปี 2010 ได้แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้โดยการให้ยาปฏิชีวนะก่อนทราบเชื้อ (empirical antibiotic) ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงน้อยสามารถรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาล หรือการให้ยารับประทานโดยให้จำหน่ายผู้ป่วยเร็วกว่าปกติ (early hospital discharge) หรือรักษาแบบผู้ป่วยนอกก็ได้ทั้งนี้ขึ้นกับอาการและความรุนแรงของการติดเชื้อ (1)

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ได้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ คือ ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่สำคัญคือ เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่า ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดที่สามารถใช้เพียงชนิดเดียวในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ceftazidime, piperacillin/tazobactam, imipenem และ meropenem (4) ส่วนยารับประทานที่พบว่ามีประสิทธิภาพดี คือ ยากลุ่ม fluoroquinolones ร่วมกับยา amoxicillin clavulanate โดยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานมีอัตราการล้มเหลวของการรักษาไม่แตกต่างจากยาปฏิชีวนะชนิดฉีด (5) ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่มี

การศึกษาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงน้อย คือ amoxicillin clavulanate ร่วมกับ ciprofloxacin ซึ่งพบว่าเมื่อให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก พบว่ามีอัตราการรักษาสำเร็จไม่แตกต่างกัน (6) หรือเมื่อเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะชนิดฉีดในโรงพยาบาลกับการให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานแบบให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ ก็มีอัตราการรักษาสำเร็จไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกัน (7) สำหรับประเทศไทย การรักษามาตรฐานยังคงเป็นการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดฉีดเป็นหลัก สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2548 แนะนำยาปฏิชีวนะชนิดฉีด คือ ceftazidime และยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน คือ ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate (8) ซึ่งคล้ายคลึงกับคำแนะนำของ IDSA ในปี 2010

การศึกษาในต่างประเทศด้านต้นทุนค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ พบว่า ต้นทุนค่ารักษาทั้งหมด (total cost) ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 36 – 80) มาจากค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล (hospitalization cost) (9-11) และต้นทุนค่ารักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยในเป็นสองเท่าของผู้ป่วยนอก (6) ตามแนวทางการรักษานั้นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงน้อยสามารถให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานหรือให้การรักษาโดยให้จำหน่ายผู้ป่วยเร็วกว่าปกติได้ จึงมีการศึกษาด้านต้นทุนประสิทธิผลในต่างประเทศเพื่อหาทางเลือกที่คุ้มค่าที่สุดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อยในประเทศแคนาดาโดยใช้มุมมองผู้ให้บริการ (12) การศึกษาเปรียบเทียบ 4 ทางเลือกได้แก่ 1) การให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดในโรงพยาบาล 2) ให้ผู้ป่วยกลับบ้านเร็วหลังจากสังเกตอาการในโรงพยาบาล 24-48 ชั่วโมงแล้วให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานกลับบ้าน (early hospital discharge) 3) การให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดที่บ้าน 4) การให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่บ้าน พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดที่บ้านมีความคุ้มค่าทางคลินิกมากกว่าทางเลือกอื่น โดยที่การให้ยาปฏิชีวนะทั้งชนิดฉีดและชนิดรับประทานนอกโรงพยาบาลนั้นเป็นวิธีที่มีต้นทุนที่ต่ำกว่าแต่มีประสิทธิผลในการรักษาที่สูงกว่าการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อย

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเพื่อหาทางเลือกการรักษาที่มีความคุ้มค่าทางการแพทย์ที่สุดโดยการพิจารณาทั้งในส่วนต้นทุนและประสิทธิผลในมุมมองของผู้ให้บริการในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในบริบทของประเทศไทย ทางเลือกที่ศึกษาประกอบด้วย ทางเลือกที่ 1 คือ การได้รับยา ceftazidime ชนิดฉีด (HospIV) ทางเลือกที่ 2 คือ การได้รับยา ciprofloxacin ชนิดรับประทานร่วมกับ amoxicillin-clavulanate (HospPO) ซึ่งทั้งสองทางเลือกนี้เป็นการรักษาแบบผู้ป่วยใน และเป็นไปตามบริบทของประเทศไทย ซึ่งสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้กำหนดไว้ให้แนวทางในการรักษาผู้ป่วยมีไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกลุ่มความเสี่ยงน้อย ส่วนทางเลือกที่ 3 คือ การได้รับยารับประทานเหมือนทางเลือกที่ 2 แต่ให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลภายใน 48 ชั่วโมงหลังหายจากไข้ หรือมีอาการทางคลินิกคงที่และมีอาการดีขึ้นแล้วหรือการให้ยาแบบให้จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ (EarlyD/C) ซึ่งเป็นทางเลือกตามคำแนะนำของ IDSA ในปี 2010 ที่อาจนำมาใช้ได้ในประเทศไทยได้ การวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลใช้แบบจำลองแผนภาพต้นไม้การตัดสินใจเพื่อหาทางเลือกที่คุ้มค่าที่สุดในบริบทของประเทศไทย

วิธีการวิจัย

ทางเลือกการรักษาที่เปรียบเทียบ

การศึกษานี้เป็นการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลเพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์โดยใช้แบบจำลองแผนภาพต้นไม้การตัดสินใจ (decision tree modeling) ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งดัดแปลงมาจากการศึกษาของ Teuffel และคณะปี 2011 (12) ร่วมกับการพิจารณาของผู้เชี่ยวชาญในมุมมองของผู้ให้บริการ แบบจำลองแสดงการเปรียบเทียบ 3 ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อย ซึ่งเป็นการให้ยาปฏิชีวนะก่อนทราบชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ ได้แก่

1) ให้ ceftazidime ขนาด 2 กรัมทุก 8 ชั่วโมง ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลเป็นเวลา 3 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (HospIV)

2) ให้ amoxicillin clavulanate ขนาด 625 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับ ciprofloxacin ขนาด 500

มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงชนิดรับประทานในโรงพยาบาลเป็นเวลา 3 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (HospPO)

3) ให้ amoxicillin clavulanate ขนาด 625 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับ ciprofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงชนิดรับประทานและสังเกตอาการเป็นเวลา 48 ชั่วโมงในโรงพยาบาลเมื่อมีอาการคงที่และไม่มีไข้จะให้ผู้ป่วยกลับบ้านและนำยาไปรับประทานต่อที่บ้านอีก 3 วันรวมเป็นเวลา 5 วัน หรือการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานแบบให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ (early hospital discharge; EarlyD/C)

แต่ละทางเลือกล้วนมีโอกาสของการรักษาสำเร็จโดยไม่ต้องเปลี่ยนสูตรยา และการรักษาล้มเหลวจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา นอกจากนี้การรักษาล้มเหลวและการรักษาล้มเหลวของแต่ละทางเลือกยังมีโอกาสเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่แตกต่างกันด้วย เมื่อมีการเปลี่ยนสูตรยาจะใช้ยาฉีด imipenem ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุด 2 กรัมต่อวัน) สำหรับทางเลือกที่ 3 เมื่อรักษาล้มเหลว ผู้ป่วยจะมีโอกาสกลับหรือไม่กลับเข้ารับตัวซ้ำในโรงพยาบาล ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในทางเลือกที่ 1 HospIV และทางเลือกที่ 2 HospPO มีที่มาจากคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย (8) และในทางเลือกที่ 3 EarlyD/C มีที่มาจากคำแนะนำของ IDSA ในปี 2010 (1)

ข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยตัวแปรต้นทุน ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับโอกาสของการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกันในแต่ละทางเลือก และประสิทธิผลของแต่ละทางเลือก ข้อมูลเหล่านี้ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในวารสารวิชาการ และความคิดเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีบำบัดและรังสีวิทยาจำนวน 4 ท่านจากโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีในกรณีที่ไม่สามารถหาข้อมูลได้อย่างครบถ้วน ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ประกอบด้วย

ความน่าจะเป็นของผลลัพธ์ทางคลินิกแต่ละประเภท

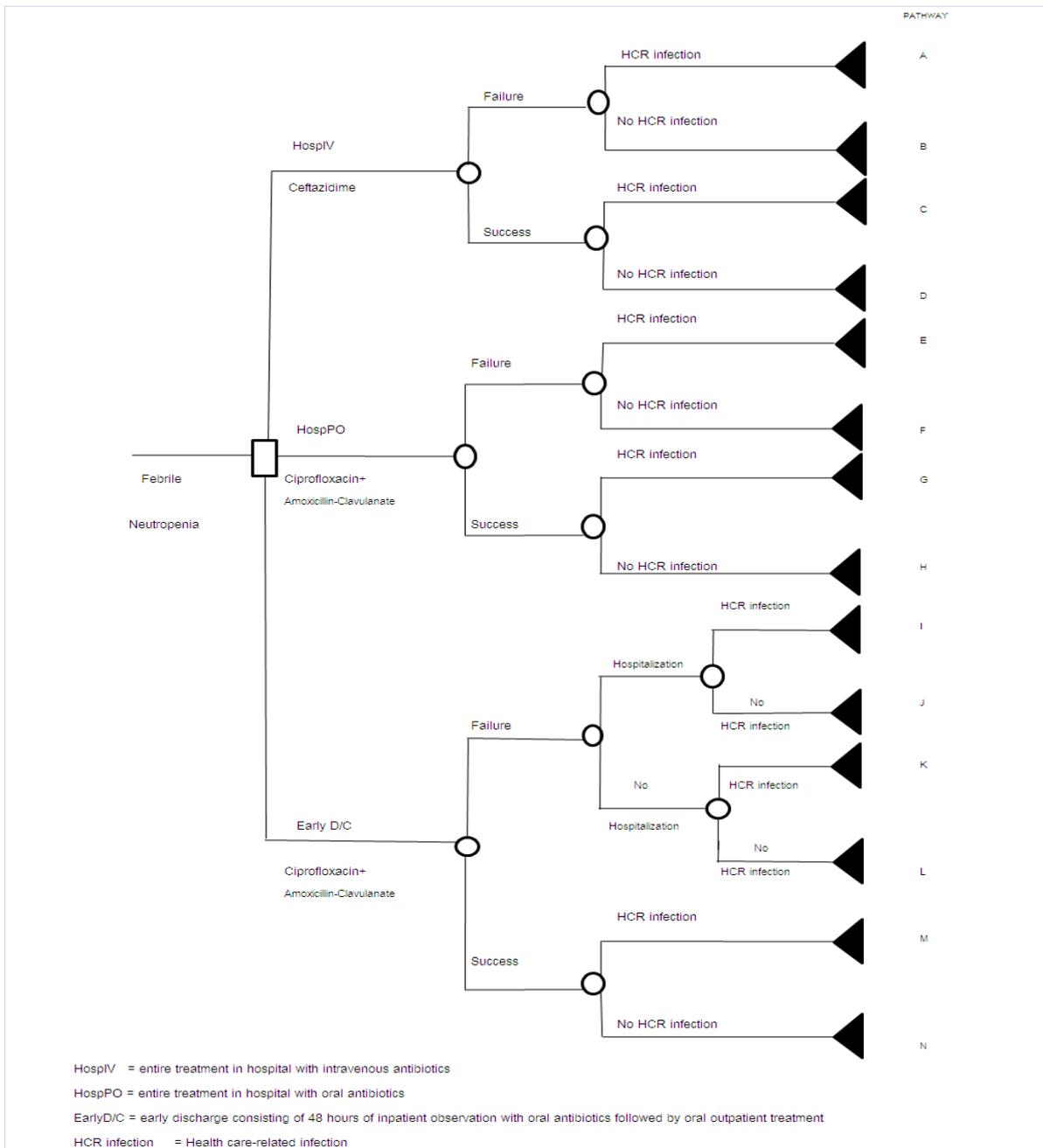
1. ความน่าจะเป็นของการล้มเหลวในการรักษา

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในอดีตได้รวบรวมการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานกับชนิดฉีดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ด

เลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อย (13) จากงานวิจัยดังกล่าวผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวน 4 การศึกษา (7, 14-16) ซึ่งมีการใช้ยาปฏิชีวนะที่ผู้วิจัยสนใจและนำข้อมูลความน่าจะเป็นในการเกิดความล้มเหลวในการรักษามาใช้ในแบบจำลองของการศึกษานี้ ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ความน่าจะเป็นของการติดเชื้อในโรงพยาบาล

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เป็นการติดเชื้อที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อขณะที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาล โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการติดเชื้อนั้นมาก่อนหรือไม่ได้อยู่ในระยะฟักตัวของโรคนั้น ๆ ขณะเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนอาการของการติดเชื้อนั้น



รูปที่ 1. แบบจำลองแผนภาพต้นไม้การตัดสินใจ ดัดแปลงจากการศึกษาของ Teuffel และคณะ (12)

อาจปรากฏในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลหรือออกจากโรงพยาบาลแล้วภายในระยะพักตัวของโรคดังกล่าว กรณีที่ไม่ทราบระยะพักตัวจะใช้ระยะเวลาหลังรับไว้ 48 ชั่วโมง ดังนั้น ผู้ป่วยในทุกทางเลือกรวมมีโอกาสเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลเท่าเทียมกัน เช่นเดียวกับผู้ป่วยในทางเลือกที่ให้ยาปฏิชีวนะแบบให้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ (early hospital discharge) ซึ่งได้รับการพิจารณาให้ออกจากโรงพยาบาลหลังมีอาการคงที่ใน 48 ชั่วโมง อัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลของประเทศไทยอ้างอิงจากการศึกษาของ สมหวัง ด่านชัยวิจิตรและคณะ พ.ศ. 2550 ซึ่งพบอัตราชุกที่ร้อยละ 6.5 (17) ดังนั้น ความน่าจะเป็นของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในประเทศไทยเท่ากับ 0.065

3. ความน่าจะเป็นในการกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล จากแผนภาพต้นไม้รูปที่ 1 เมื่อพิจารณาตามความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ผู้ป่วยในทางเลือกที่ 3 EarlyD/C จะกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาลทุกรายเมื่อล้มเหลวในการรักษา

ตัวแปรด้านต้นทุน

การศึกษานี้เป็นกรณีวิเคราะห์จากมุมมองของผู้ให้บริการ ดังนั้นต้นทุนที่พิจารณา คือ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (direct medical cost) เท่านั้น โดยต้นทุนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ค่ายาปฏิชีวนะ ซึ่งใช้ข้อมูลราคาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (18) นอกจากนี้ ราคายาต่ำสุดที่ผู้วิจัยใช้เป็นข้อมูลจากราคายาอ้างอิงที่มีราคาต่ำที่สุด ส่วนค่าสูงที่สุดจะ

ตารางที่ 1. สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ช่วงของการวิเคราะห์ความไว	แหล่งอ้างอิง
ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์			
อัตราการเกิดความล้มเหลวในการรักษา			
กลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบฉีดในโรงพยาบาล (HospIV)	0.311	0.271-0.351	(14, 16)
กลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบรับประทานในโรงพยาบาล (HospPO)	0.229	0.205-0.253	(14-16)
กลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ (EarlyD/C)	0.152	0.108-0.196	(7)
อัตราการกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล	1		a
อัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาล	0.065	0.04-0.09	(17)
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในกรณีให้ยารับประทานแบบผู้ป่วยนอก	0.1	0.075-0.125	(12)
ต้นทุนการรักษาพยาบาล (บาท)			
ค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวในโรงพยาบาลต่อวัน	380	304-456	(20, 21,
ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะนอนโรงพยาบาล	848	678-1018	30)
ค่าบริการผู้ป่วยนอกต่อวัน	512	410-614	
ค่ายาปฏิชีวนะแรกเริ่มชนิดฉีดต่อวัน (ceftazidime)	142	106-1072	(18, 19,
ค่ายาปฏิชีวนะชนิดฉีดอันดับรอง (second-line) ต่อวัน (imipenem)	1499	960-2543	21)
ค่ายาปฏิชีวนะแรกเริ่มชนิดรับประทานต่อวัน (amoxicillin clavulanate ร่วมกับ ciprofloxacin)	28	21 – 266	

ตารางที่ 1. สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง (ต่อ)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย	ช่วงของการวิเคราะห์ความไว	แหล่งอ้างอิง
ค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพ			
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบฉีดในโรงพยาบาล	0.39	0.08 – 0.70	c
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบรับประทานในโรงพยาบาล	0.56	0.37 – 0.75	c
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ	0.71	0.53–0.89	c
ตัวแปรคุณอรรถประโยชน์เมื่อการรักษาล้มเหลว	0.58	0.4-0.8	a
ตัวแปรคุณอรรถประโยชน์เมื่อเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล	0.4	0.2-0.8	a
ตัวแปรคุณอรรถประโยชน์เมื่อกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล	0.5	0.375-0.625	(12)
พารามิเตอร์เกี่ยวกับเวลา (วัน)			
ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดในโรงพยาบาล	6	3-12	(14, 16)
ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานในโรงพยาบาล	6	3-12	(14-16)
ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ	2	1-4	(7)
ระยะเวลาการรักษาแบบผู้ป่วยนอกด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ	3	1.5-6	(7)
ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดอาการแทรกซ้อนของการติดเชื้อ ^b	7	3.5-14	a
ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล	12	6-24	(31)
ช่วงเวลาที่将会เกิดอาการแทรกซ้อน	3	1.5-6	(14, 15)
ช่วงเวลาที่将会เกิดอาการแทรกซ้อนที่บ้านของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ	1	0.5-2	(12)
a: ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี			
b: อาการแทรกซ้อน ได้แก่ การรักษาล้มเหลว			
c: ข้อมูลจากโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี			

ใช้ราคาของยาต้นแบบ อย่างไรก็ตามเนื่องจากราคายาต้นแบบ ciprofloxacin ไม่ปรากฏในเว็บไซต์ของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยากระทรวงสาธารณสุข ผู้วิจัยจึงใช้ราคาจากเว็บไซต์ของ Smartdrugprice (<http://www.smartdrugprice.com>) (19)

ในส่วนของค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล ค่าบริการทางการแพทย์ผู้ป่วยใน ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่าบริการผู้ป่วยนอก ผู้วิจัยใช้ตัวเลขจากระเบียบของกรมบัญชีกลางเรื่อง อัตราค่าบริการสาธารณสุขเพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลใน

สถานพยาบาลของทางราชการ พ.ศ. 2549 (20) ผู้วิจัยได้ปรับตัวเลขดังกล่าวเป็นต้นทุนด้วยอัตราส่วนต้นทุน-ค่าเรียกเก็บ (ratio of cost to charge) เท่ากับ 1.63 ซึ่งเป็นค่าสำหรับโรงพยาบาลทั่วไปหรือโรงพยาบาลศูนย์ นอกจากนี้ต้นทุนทั้งหมดจะปรับให้เป็นมูลค่าในปีพ.ศ. 2555 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา จากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ (21) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่ใช้ในการวิเคราะห์ (ตารางที่ 1)

ตัวแปรด้านผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่กำลังรักษาโรคมะเร็งในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีจำนวน 90 ราย โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EuroQOL (EQ-5D) ฉบับภาษาไทย ตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (22) ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 30 ราย เพื่อประเมินสภาวะสุขภาพ (health state) ตามทางเลือกการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกันก่อนทราบเชื้อสาเหตุ ข้อมูลอรรถประโยชน์แสดงในตารางที่ 1

กรอบเวลา (time horizon)

การศึกษาใช้กรอบเวลา 30 วันหรือภายใน 1 รอบของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ เหตุการณ์ในแบบจำลองไม่สิ้นสุดที่การเสียชีวิต เนื่องจากมีหลายงานวิจัยรายงานว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสน้อยที่จะเสียชีวิต (14, 15, 23-28)

ข้อตกลงเบื้องต้นของการศึกษา

การศึกษานี้ไม่คิดต้นทุนของการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงโรคร่วมของผู้ป่วย เนื่องจากการศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อพิจารณาผลที่เกิดขึ้นเนื่องจากการมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้เท่านั้น ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนหน้านั้น เช่น ยาปฏิชีวนะหรือการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ก่อนได้รับยาที่สนใจ ซึ่งอาจมีผลต่อความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะที่สนใจ จะถือว่าไม่มีผลต่อการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ศึกษาสนใจการใช้แบบจำลองแผนภาพต้นไม้การตัดสินใจเพื่อพิจารณาทางเลือกที่มีความซับซ้อนไม่มากนัก และพิจารณาที่ 1 รอบการรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้หรือภายใน 30 วันเท่านั้น นอกจากนี้การคำนวณค่ายาจะใช้ขนาดยาสูงสุดของยาแต่ละตัว เพื่อให้ได้ต้นทุนสูงสุดที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการรักษาด้วยยาตามทางเลือกนั้น

การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์

1) การคำนวณประสิทธิภาพในการศึกษา

ข้อมูลที่เก็บด้วย EuroQOL (EQ-5D) ฉบับภาษาไทยถูกแปลงเป็นค่าอรรถประโยชน์ตามงานวิจัยของ

ศิรินาถ ตงศิริ (29) แล้วนำไปคำนวณค่าประสิทธิผลที่ต้องการ คือ ครึ่งสุขภาพของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ (Quality Adjusted Febrile Neutropenia Episode; QAFNE) โดยเป็นผลรวมของผลคูณระหว่างค่าอรรถประโยชน์กับความน่าจะเป็นของเส้นทางต่าง ๆ ในแบบจำลองแผนภาพต้นไม้การตัดสินใจ ภายใต้ข้อตกลงเบื้องต้นของการศึกษา ว่าไม่มีการเสียชีวิตภายใน 30 วัน

2. อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) คำนวณจากสูตร $ICER = \frac{[ต้นทุนของทางเลือกที่ 2 HospPO (หรือทางเลือกที่ 3 EarlyD/C) - ต้นทุนของทางเลือกที่ 1 HospIV]}{[QAFNE ของทางเลือกที่ 2 HospPO (หรือ 3 EarlyD/C) - QAFNE ของทางเลือกที่ 1 HospIV]}$

ทางเลือกที่ 1 (HospIV) เป็นทางเลือกมาตรฐานเนื่องจากในประเทศไทยการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงเป็นการรักษาด้วยยาฉีดปฏิชีวนะเป็นหลัก และเป็นไปตามคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ค่า ICER จะเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อ QAFNE ที่เพิ่มขึ้น 1 ครั้งในการรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อย

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไวทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ในการตรวจสอบความไวแน่นอนของผลการศึกษามีความอ่อนไหว (sensitive) เพียงไรต่อการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรในการวิจัย ช่วงพิสัยของตัวแปรในการวิเคราะห์ความไวมีดังนี้

- 1) ต้นทุน พิสัยคำนวณจาก พิสัย = base case ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- 2) ต้นทุนค่ารักษาพยาบาล พิสัยคำนวณจากค่ายาปฏิชีวนะ โดยที่ค่ายาต่ำสุดใช้ราคาขายอ้างอิงต่ำสุดของยาในชื่อสามัญ และค่าสูงสุดเป็นราคาขายอ้างอิงของยาต้นแบบ ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลคำนวณที่ผลต่างร้อยละ 20
- 3) ค่าอรรถประโยชน์ทางสุขภาพ พิสัย = base case ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- 4) ค่าพารามิเตอร์เกี่ยวกับเวลา ได้แก่ ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะทั้ง 3 ทางเลือก ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้น

เมื่อเกิดอาการแทรกซ้อนของการติดเชื้อ ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล ช่วงเวลาที่เกิดอาการแทรกซ้อน ช่วงเวลาที่เกิดอาการแทรกซ้อนที่บ้านในกรณีของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ พิสัยคำนวณจาก ค่าต่ำสุด = base case x 0.5 และ ค่าสูงสุด = base case x 2

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ต้นทุนของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไขกลุ่มความเสี่ยงน้อยเป็นเวลา 1 รอบการรักษา ด้วยทางเลือกที่ 1 (HospIV) คือ การให้ ceftazidime ในโรงพยาบาลซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในประเทศไทย มีต้นทุนรวมสูงที่สุดเท่ากับ 9,168 บาท รองลงมาคือ ทางเลือกที่ 2 (HospPO) คือ การให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน amoxicillin clavulanate ร่วมกับ ciprofloxacin ในโรงพยาบาล มีต้นทุน 7,456 บาท และทางเลือกที่ 3 EarlyD/C คือ การให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน amoxicillin clavulanate ร่วมกับ ciprofloxacin แบบให้จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ มีต้นทุนรวมต่ำที่สุดเท่ากับ 4,804 บาท (ตารางที่ 2)

การวัดผลลัพธ์เป็นครั้งสุภาพการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข พบว่า ทางเลือกที่ 1 (HospIV) ได้ประสิทธิผลต่ำที่สุด คือ 0.3258 QAFNE ทางเลือกที่ 2 (HospPO) มีประสิทธิผลเท่ากับ 0.4863 QAFNE และทางเลือกที่ 3 (EarlyD/C) มีประสิทธิผลสูงที่สุดเท่ากับ 0.5955 QAFNE เมื่อพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษา HospPO และ EarlyD/C โดยเปรียบเทียบกับทางเลือกที่ 1 (HospIV) พบว่าสามารถประหยัดต้นทุนค่ารักษาได้เท่ากับ 10,667 บาทต่อ QAFNE และ 16,181 บาทต่อ QAFNE ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2 ผลการศึกษาพบว่า ทางเลือกมาตรฐานซึ่งเป็นการรักษาด้วยยานีดปฏิชีวนะในโรงพยาบาลถือเป็นทางเลือกที่คุ้มค่าน้อยที่สุด โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกที่คุ้มค่าน้อยที่สุด ซึ่งมีต้นทุนต่ำกว่าเกือบ 2 เท่า ผลการศึกษาดังกล่าวซึ่งมีความคล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Teuffel และคณะ ปี 2011 (12) ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์แสดงในตารางที่ 3 ค่า ICER ที่เป็นบวกหมายถึงการได้รับประโยชน์จากทางเลือกที่นำมาเปรียบเทียบกับทางเลือกมาตรฐานน้อยลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากมีต้นทุนต่ำกว่าแต่ก็มีประสิทธิผลต่ำกว่า หรือมีต้นทุนที่สูงกว่าแต่มีประสิทธิผล

ตารางที่ 2. สรุปผลการวิเคราะห์ (base-case analysis)

ทางเลือก	ต้นทุน (บาท)	ต้นทุน ส่วนเพิ่ม (บาท)	ประสิทธิผล (QAFNE)	ประสิทธิผล ส่วนเพิ่ม	ICER ^a (บาท/QAFNE)
การให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดในโรงพยาบาล (HospIV)	9,168	-	0.3258	-	-
การให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานในโรงพยาบาล (HospPO)	7,456	-1,712	0.4863	0.1605	(-10,667) ^b
การให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานให้จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ (EarlyD/C)	4,804	-4,364	0.5955	0.2697	(-16,181) ^c

a: อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER)

b: คำนวณจาก (ต้นทุน HospPO-ต้นทุน HospIV)/(ประสิทธิผล HospPO-ประสิทธิผล HospIV) = (7,456-9,168)/(0.4863-0.3258) = -10,667 บาท/QAFNE

c: คำนวณจาก (ต้นทุน EarlyD/C-ต้นทุน HospIV) / (ประสิทธิผล EarlyD/C - ประสิทธิผล HospIV) = (4,804 - 9,168) / (0.5955 - 0.3258) = - 16,181 บาท/QAFNE

ตารางที่ 3. ผลการวิเคราะห์ความไวทางเดียวเมื่อเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกที่ 2 (HospPO) หรือทางเลือกที่ 3 (EarlyD/C) กับทางเลือกที่ 1 (HospIV)

ตัวแปรที่วิเคราะห์	ช่วงการวิเคราะห์	ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)		ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (QAFNE)		ICER (บาท/QAFNE)	
		เทียบกับ HospPO	เทียบกับ EarlyD/C	เทียบกับ HospPO	เทียบกับ EarlyD/C	เทียบกับ HospPO	เทียบกับ EarlyD/C
อัตราประโยชน์ของ HospPO	0.37	-1,712	-	-0.0045	-	380,444	-
	0.75	-1,712	-	0.3256	-	Cost saving	-
อัตราประโยชน์ของ EarlyD/C	0.53	-	-4,364	-	0.1186	-	Cost saving
	0.89	-	-4,364	-	0.4205	-	Cost saving
อัตราประโยชน์ของ HospIV	0.08	-1,712	-4,364	0.4195	0.5287	Cost saving	Cos saving
	0.70	-1,712	-4,364	-0.0986	0.0106	17,363	Cost saving
ค่ายาปฏิชีวนะแรกเริ่มชนิดฉีด	106	-1,510	-4,162	0.1605	0.2697	Cost saving	Cos saving
ต่อวัน (ceftazidime) (บาท)	1,072	-6,924	-9,576	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะแบบ	3	-633	-3,285	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
ฉีดในโรงพยาบาล (วัน)	12	-3,870	-6,522	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
ระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะแบบ	3	-2,655	-	0.1605	-	Cost saving	-
รับประทานในโรงพยาบาล	12	176	-	0.1605	-	1,097	-
(วัน)							
ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้น	3.5	-1,173	-3,319	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
เมื่อเกิดอาการแทรกซ้อนของ	14	-2,790	-6,456	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
การติดเชื้อ (วัน)							
ค่ายาปฏิชีวนะเริ่มแรกชนิด	21	-1,752	-4,480	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
รับประทานต่อวัน (amoxicillin	266	-303	-2,933	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
clavulanate+ciprofloxacin)							
(บาท)							
ค่ายาปฏิชีวนะชนิดฉีดอันดับ	960	-1,368	-3,733	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
รอง ต่อวัน (imipenem) (บาท)	2,543	-2,378	-5,590	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
ระยะเวลาการรักษาที่เพิ่มขึ้น	6	-1,634	-4,181	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
เมื่อเกิดการติดเชื้อใน	24	-1,866	-4,278	0.1605	0.2697	Cost saving	Cost saving
โรงพยาบาล (วัน)							
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล	1	-	-4,773	-	0.2697	-	Cost saving
เพื่อให้ยาปฏิชีวนะชนิด	4	-	-3,549	-	0.2697	-	Cost saving
รับประทานและจำหน่ายผู้ป่วย							
จากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติ							
(วัน)							

cost saving: ผลการวิเคราะห์ไม่ต่างจากการวิเคราะห์หลัก คือ มีความคุ้มค่ามากกว่าทางเลือกที่ 1 (HospIV)

สูงกว่า การศึกษาพบว่า ICER มีความอ่อนไหวต่อตัวแปร 3 ตัวและพบเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง ทางเลือกที่ 2 (HospPO) กับทางเลือกที่ 1 (HospIV) เท่านั้น (ตารางที่ 3) ดังนั้น ผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่เกิดภาวะ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อย จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยทางเลือกที่ 2 (HospPO) ลดลง เมื่อผู้ป่วยนั้นมีอัตราประโยชน์การรักษาด้วยยา ปฏิชีวนะแบบฉีดในโรงพยาบาลมีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 0.7 หรือมี ค่าอัตราประโยชน์การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบ รับประทานในโรงพยาบาลลดลงเหลือ 0.37 เนื่องจากจะทำให้ ต้นทุนรวมถูกกว่าทางเลือกที่ 1 (HospIV) แต่ก็มี ประสิทธิภาพต่ำกว่าเช่นกัน ซึ่งถือเป็นสถานการณ์ที่เป็น โอกาสเสี่ยงจากการเลือก (trade off) ส่วนการเพิ่ม ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะรับประทานในโรงพยาบาล จาก 6 วันจนถึง 12 วัน ก็มีผลทำให้ต้นทุนรวมสูงกว่า ทางเลือกที่ 1 (HospIV) แต่ประสิทธิภาพดีกว่า จึงได้ ICER เท่ากับ 1,097 บาท/QAFNE ส่วนการวิเคราะห์ความไว ของผลลัพธ์ในทุกตัวแปรเมื่อเปรียบเทียบทางเลือกที่ 3 (EarlyD/C) กับทางเลือกที่ 1 (HospIV) พบว่า การ เปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรในช่วงที่กำหนดไม่มีผลต่อ ผลลัพธ์ของการศึกษา กล่าวคือ ทางเลือกที่ 3 EarlyD/C ยังคงมีต้นทุนรวมที่ถูกกว่าและมีประสิทธิภาพดีกว่า ทางเลือกที่ 1 (HospIV)

เมื่อพิจารณาตัวแปรที่มีความอ่อนไหวต่อผล การศึกษา คือ ค่าอัตราประโยชน์ ซึ่งเก็บข้อมูลโดยตรงจาก การสัมภาษณ์ผู้ป่วยมะเร็ง จำนวน 90 ราย ผู้วิจัยคาดว่า อาจเป็นผลจากตัวแปรกวน คือ ปัจจัยของวิธีการรักษา มะเร็งที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดฉีด ในโรงพยาบาลได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษามากกว่า ทางเลือกอื่น ดังนั้น ค่าอัตราประโยชน์ที่เก็บได้ อาจเป็นผล จากการที่ผู้ป่วยได้รับผลกระทบจากวิธีการรักษามะเร็งที่ กำลังได้รับอยู่ด้วย การศึกษาในอนาคตควรปรับปรุงการ หาอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มให้ถูกต้องมากขึ้น

การศึกษานี้เลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน คือ amoxicillin clavulanate ขนาด 625 mg ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งเป็นขนาดยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ขนาดยา ดังกล่าวอาจมีใช้น้อยลงในปัจจุบันสำหรับประเทศไทย นอกจากนี้ข้อมูลของตัวแปรในการศึกษานี้มาจากหลาย แหล่งข้อมูล แม้ว่าได้ทดสอบความไวทางเดียวในหลาย ๆ

ตัวแปร การนำผลการวิจัยไปใช้ในสถานที่อื่นควรต้องมี บริบทที่ใกล้เคียงกับข้อตกลงเบื้องต้นของการศึกษานี้ด้วย

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาแสดงให้เห็นว่า ถ้ามีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย เป็นกลุ่มความเสี่ยงน้อยและให้การรักษามาตามแนวทางการ รักษาในประเทศไทยและตามคำแนะนำของ IDSA ในปี 2010 แล้ว พบว่า การให้ยาฉีดปฏิชีวนะ ceftazidime ใน โรงพยาบาลซึ่งเป็นวิธีการรักษามาตรฐานเป็นทางเลือกที่มี ความคุ้มค่าน้อยที่สุด ส่วนการให้ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate ใน โรงพยาบาล หรือการให้ยารับประทาน ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate โดยให้จำหน่ายผู้ป่วย ออกจากโรงพยาบาลเร็วกว่าปกติภายใน 48 ชั่วโมง อาจ เป็นทางเลือกใหม่ที่มีต้นทุนต่ำและมีประสิทธิภาพที่ดีในการ รักษาผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ต่ำร่วมกับมีไข้กลุ่มความเสี่ยงน้อยในบริบทของประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56-93.
2. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
3. Chayakulkeeree M, Thamlikitkul V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. J Med Assoc Thai 2003;86:212-23.
4. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
5. Alejandria MM, Panaligan MM, Molina FG, Raymundo MFP. Empiric oral versus intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia: a meta-analysis. *Phil J Intern Med*. 2001;39:1-9.
 6. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008;26:606-11.
 7. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89:43-9.
 8. พรรณพิศ สุวรรณกุล, แสงสุรีย์ จูฑา, อมร ลีลาวัศมี, ธาณิชทร์ อินทรกำธรชัย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็ง. *วารสารสารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย* 2548;22:9-18.
 9. Leese B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. Hospitals. *Eur J Cancer* 1993;29A:S15-8.
 10. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998;34:1857-64.
 11. Mayordomo JI, Lopez A, Vinolas N, Castellanos J, Pernas S, Domingo Alonso J, et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2533-42.
 12. Teuffel O, Amir E, Alibhai S, Beyene J, Sung L. Cost effectiveness of outpatient treatment for febrile neutropenia in adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;104:1377-83.
 13. Vidal L, Paul M, dor IB, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:29-37.
 14. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.
 15. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.
 16. Niho S, Ohe Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kubota K, et al. Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004 ;34:69-73.
 17. Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1524-9.
 18. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข [ออนไลน์]. นนทบุรี: สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข; ราคาขายอ้างอิง; [สืบค้นวันที่ 6 มีนาคม 2556]; เข้าถึงได้จาก: URL: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>.
 19. Smartdrugprice [ออนไลน์]. กรุงเทพมหานคร: บริษัท เวิลด์เมติก อินฟอร์เมชัน แอนด์ เทคโนโลยี จำกัด; ราคาขาย Ciprobay [สืบค้นวันที่ 1 มีนาคม 2556]; เข้าถึงได้จาก: URL: <http://www.smartdrugprice.com>.
 20. กรมบัญชีกลาง [ออนไลน์]. กรุงเทพมหานคร: กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง; อัตราค่าบริการ

- สาธารณสุขเพื่อใช้สำหรับเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของทางราชการ ว 177 (ใช้บังคับ วันที่ 1 ธันวาคม 2549); [สืบค้นวันที่ 5 มกราคม 2556]. [1 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: http://www.cgd.go.th/wps/wcm/connect/CGD+Internet/CGD+Internet/CGDInfo/Welfare/Interesting/Interesting_detail/MedicalWelfare_Interesting_048.
21. สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า [ออนไลน์]. นนทบุรี: สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า สำนักงานปลัดกระทรวงพาณิชย์; รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศไทย ปี 2555 ปีฐาน 2554; [สืบค้นวันที่ 5 มกราคม 2556]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/TableIndexG_region.asp?nyear=2555&Province_code=5&table_name=cpig_index_country&type_code=g&check_fi&comm_code=0&Submit=+%B5%A1%C5%A7.
 22. อุษา ฉายเกสิดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบูรณ์. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2552.
 23. Elting LS, Cantor SB. Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Support Care Cancer* 2002;10: 189-96.
 24. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-9.
 25. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.
 26. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low-risk febrile neutropenia in patients with nonhematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19: 522-7.
 27. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-31.
 28. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
 29. Tongsiri S. The Thai population based preference scores for EQ5D health states2009 [online]. 2009 [cited 2013 March 3]: Available from: URL: <http://www.hitap.net/en/research/10525>.
 30. โปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ [ออนไลน์]. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; [สืบค้นวันที่ 1 มีนาคม 2556]; เข้าถึงได้จาก: URL: <http://www.hitap.net/costingmenu/>.
 31. Danchaivijitrmd S, Dhiraputra C, Santiprasitkul S, Judaeng T. Prevalence and impacts of nosocomial infection in Thailand 2001. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S1-9.

Cost-Effectiveness Analysis of Treatments in Adult Cancer Patients with Low Risk Febrile Neutropenia in Thailand

Oranud Jamdee¹, Unchalee Permsuwan², Sakon Supakul²

¹Lopburi Cancer Center, Lopburi

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objectives: This study aimed to assess the cost effectiveness of treatment strategies for adult cancer patients with low risk febrile neutropenia (FN) in Thailand. **Methods:** A decision tree model was constructed to compare 3 strategies: 1) treatment with ceftazidime injection in hospital (HospIV), (2) treatment with oral amoxicillin-clavulanate plus ciprofloxacin in hospital (HospPO), (3) treatment with oral amoxicillin-clavulanate plus ciprofloxacin and then early discharge within 48 hours after observing in hospital (Early D/C). Health care provider perspective was used in the analysis, hence only direct medical costs were considered. Data on cost were obtained from Lopburi Cancer hospital and were inflated into the year 2012's value. Outcome data were obtained from literature review and expert opinion. Outcome was measured as quality-adjusted FN episodes (QAFNE) in 1 cycle of treatment or 30 days. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated. A series of one-way sensitivity analyses were performed. **Results:** EarlyD/C alternative had the lowest cost and highest QAFNE (4,804 THB and 0.5955 QAFNE). When compared to HospIV, HospPO saved 10,667 THB/QAFNE, and EarlyD/C saved 16,181 THB/QAFNE. The result of one-way sensitivity analysis indicated that utility for IV drug administration in inpatients, utility for oral drug administration in inpatients and duration of oral drug administration within hospitals affected ICER. **Conclusion:** Both HosPO and Early D/C strategies might be the new alternatives which have lower cost and good clinical outcome in the treatment of adult cancer patient with low risk FN in Thai context.

Keywords: cost effectiveness analysis, febrile neutropenia, adult cancer patients, pharmacoeconomics