

## การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการวินิจฉัยวัณโรคด้วย ด้วยเครื่องมือ Xpert MTB/RIF assay ที่มีต่อผลการรักษา

### A systematic literature review of the diagnosis of drug resistant tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay and its potential impacts on treatment outcomes

สมร นุ่มผ่อง ส.ม. (การพัฒนาสุขภาพชุมชน)

Samorn Numpong, M.P.H. (Public Health Development)

ญาติา โตอุตชนม์ ส.ม. (สาธารณสุขศาสตร์)

Yada Toutchon, M.P.H. (Public Health)

วิวัฒน์ สังฆะบุตร ส.ม. (อนามัยสิ่งแวดล้อม)

Wiwat Sungkhabut, M.P.H. (Environmental Health)

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9

Office of Disease Prevention and Control

จังหวัดนครราชสีมา

Region 9, Nakhon Ratchasima

DOI: 10.14456/dcj.2020.28

Received: September 18, 2019 | Revised: February 25, 2020 | Accepted: March 02, 2020

#### บทคัดย่อ

องค์การอนามัยโลกรายงานอัตราการรักษาวัณโรคด้วยยาไรแฟมพิซินและวัณโรคด้วยยาหลายขนานสำเร็จร้อยละ 55.00 และร้อยละ 8.50 ของผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนานพัฒนาไปสู่วัณโรคด้วยยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก แผนปฏิบัติการระดับชาติด้านการต่อต้านวัณโรค พ.ศ. 2560-2564 ของประเทศไทย มีหลายยุทธศาสตร์โดยได้อธิบายถึง ยุทธศาสตร์ที่ 1 คือ การเร่งรัดค้นหาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยวัณโรคให้ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยงและเพิ่มการเข้าถึงการวินิจฉัยที่รวดเร็วด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยา Xpert MTB/RIF assay จึงถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคด้วย แต่ข้อมูลผลกระทบต่อผลการรักษาต่อการใช้เครื่องมือนี้ยังจำกัด การศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคด้วยระยะเวลาเริ่มต้นรักษา และระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย Xpert กับวิธีมาตรฐาน (เพาะเลี้ยงเชื้อและทดสอบความไวต่อยา) โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (เมตต้า) สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลประเทศไทยและต่างประเทศที่ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 2010-2017 พบรายงานวิจัย 299 ฉบับ คัดเหลือ 7 ฉบับเพื่อสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ ผลการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่า กลุ่ม Xpert ใช้ระยะเวลาในการวินิจฉัยระยะเวลาเริ่มต้นรักษา และระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อรวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐานโดยใช้เวลา 34.30-91.50 วัน 61-62 วัน และ 134.5 วัน ตามลำดับ ผลการรักษาสำเร็จไม่แตกต่างกัน (RR = 0.95, 95% CI: 0.47-1.91 จาก random-effect model, I-squared ( $I^2$ ) = 75%) รักษาล้มเหลว เริ่มต้นรักษาใหม่ และเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน (RR = 0.81, 95% CI: 0.44-1.50 จาก random-effect model, I-squared = 54%) เมื่อพิจารณาค่าสถิติ  $I^2$  พบความแตกต่างของรายงานวิจัย จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาไม่แตกต่างกัน การพิจารณาใช้ Xpert ในพื้นที่ที่มีปัญหาความชุกวัณโรคด้วยยาสูง และการให้การรักษาโดยเร็วด้วยสูตรยาที่เป็นมาตรฐาน จะช่วยลดการแพร่กระจายเชื้อในชุมชน

## Abstract

The World Health Organization (WHO) reported that the treatment success rate of rifampicin resistant tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) was 55.00%. Approximately 8.50% of MDR-TB eventually developed extensively drug resistant tuberculosis (XRD-TB). Early detection of TB among high-risk groups by molecular method was one among many strategies of Thailand Operational Plan to End Tuberculosis 2017-2021. The Xpert MTB/RIF assay was therefore implemented around 3-4 years ago to speed up the diagnosis of RR TB but the studies on the impacts of Xpert MTB/RIF assay on treatment outcomes were limited. The study aimed to compare time to detect DR-TB, time to initiate treatment, and time to have sputum culture conversion between patients who were diagnosed with DR-TB by Xpert MTB/RIF assay and conventional gold standard method currently used in Thailand. A systematic literature review and meta-analysis were conducted for the study. A total of 299 articles published locally and internationally from 2010 to 2017 were identified, seven of which were found to meet the study objectives. Based on the data analysis, Xpert MTB/RIF assay was found to have shortened time to detect DR-TB, time to initiate treatment, and time to obtain sputum culture conversion, taking 34.30-91.50 days, 61-62 days, and 134.50 days, respectively. Successful treatment and unfavorable outcomes were not significantly different between two groups (RR = 0.95, 95% CI: 0.47-1.91; random-effect model, I-squared ( $I^2$ ) = 75%) and (RR = 0.81, 95% CI: 0.44-1.50; random-effect model, I-squared = 54%).  $I^2$  showed heterogeneity between two groups so that the cause of differences could not definitely determined. In conclusion, Xpert MTB/RIF assay could shorten the time to diagnose RR TB; time to initiate treatment was also faster; and time to obtain sputum culture conversion was shorter. However, the final impact on outcome was not clearly demonstrated.

### คำสำคัญ

การวินิจฉัย, วัณโรคดื้อยา, ผลกระทบ

### Keywords

Diagnosis, Drug Resistant Tuberculosis, Impacts

## บทนำ

วัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาหลักทางสาธารณสุขที่คุกคามสุขภาพและชีวิตประชากรทั่วโลก ปี ค.ศ. 2017 องค์การอนามัยโลกประมาณการจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อต่อยาไรแฟมพิซินและวัณโรคดื้อยาหลายขนาน 558,000 ราย ได้รับการวินิจฉัย 161,000 ราย และได้รับการรักษา 139,000 ราย อัตราการรักษาสำเร็จร้อยละ 55.00 วัณโรคดื้อยาเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วย 230,000 ราย<sup>(1)</sup> พบในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ร้อยละ 3.50 และพบในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติรักษาวัณโรคมาก่อนร้อยละ 18 โดยร้อยละ 8.50 ของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานพัฒนาไปสู่วัณโรคดื้อยาหลายขนาน

ชนิดรุนแรงมาก แผนปฏิบัติการระดับชาติ ด้านการต่อต้านวัณโรค พ.ศ. 2560-2564 ได้ระบุถึงแนวทางของยุทธศาสตร์ต่างๆ ที่ใช้ยุติวัณโรค โดยประเด็นยุทธศาสตร์ที่ 1 เร่งรัดการค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคและผู้ป่วยวัณโรคโดยการคัดกรองให้ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยง และมีมาตรการเพิ่มการเข้าถึงการตรวจวินิจฉัยที่รวดเร็วด้วยเทคโนโลยีทางอนุชีววิทยา Xpert จึงถูกนำมาใช้วินิจฉัยวัณโรคดื้อยาในหลายประเทศทั่วโลกตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2010 เป็นต้นมา สำหรับประเทศไทยมีการใช้ Xpert ครอบคลุมพื้นที่มากขึ้นโดยเริ่มตั้งแต่ 3-4 ปีก่อน แต่ข้อมูลผลกระทบของ Xpert ต่อผลการรักษายังมีจำกัด มีเฉพาะข้อมูลประสิทธิภาพ ความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 94.70,

99.00 และ 98.90 ตามลำดับ โดยขีดความสามารถของเครื่องมือใช้เวลาวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไรแฟมพิซินประมาณ 2 ชั่วโมง รายงานวิจัยก่อนหน้านี้ระบุว่าเครื่องมืออณูชีววิทยาช่วยลดระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไรหลายขนานส่งผลให้สัดส่วนการได้รับการรักษาที่เหมาะสมของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น<sup>(2)</sup> และการวินิจฉัยที่รวดเร็วช่วยเพิ่มผลลัพธ์การรักษาวัณโรคต่ออย่าไรหลายขนานสำเร็จ<sup>(3-5)</sup> ขณะที่รายงานวิจัยบางฉบับให้ข้อมูลขัดแย้งว่าการวินิจฉัยรวดเร็วไม่สามารถลดระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อและไม่เพิ่มผลลัพธ์การรักษาสำเร็จ<sup>(6)</sup> จากข้อมูลดังกล่าวผู้วิจัยจึงทำการจะสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบ วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการศึกษาตามขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

## วัสดุและวิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เมตต้า โดยสืบค้นรายงานวิจัยจากฐานข้อมูลออนไลน์ของประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ คลังข้อมูลงานวิจัยไทย (TNRR) เครือข่ายห้องสมุดประเทศไทย (Thailis), MEDLINE, SCOPUS, ScienceDirect, Google Scholar, Cochrane ระหว่างเดือนตุลาคม 2561 ถึง พฤศจิกายน 2561 คัดเลือกรายงานวิจัยและรวบรวมข้อมูลเพื่อป้องกันการเกิดอคติโดยผู้วิจัย 3 คน ประเมินบทความตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกพร้อมระบุเหตุผลเกณฑ์คัดออกอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นนำผลที่ได้มาแลกเปลี่ยนความคิดเห็นและตัดสินใจแบบ 2:1 เสีย โดยมียุทธวิธีดังนี้

### กำหนดเงื่อนไขการคัดเลือกรายงานการวิจัย

1. รูปแบบของการศึกษา คัดเลือกงานวิจัยรูปแบบ randomized control trial (RCT), case-control study, cohort study, cross-sectional study ที่ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 2010 ถึง 2017

2. ผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคต่ออย่าไรแฟมพิซินและวัณโรคต่ออย่าไรหลายขนาน

3. **Intervention/exposure** เปรียบเทียบการได้รับการวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไรด้วย Xpert กับวิธีมาตรฐาน (culture + conventional drug susceptibility testing; DST)

## 4. ผลลัพธ์ที่ศึกษา

4.1 ผลลัพธ์หลัก ผลการวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไรแฟมพิซินและวัณโรคต่ออย่าไรหลายขนานด้วย Xpert ที่มีผลต่อการรักษา

4.2 ผลลัพธ์รอง 1) ระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไร 2) ระยะเวลาเริ่มต้นรักษาวัณโรคต่ออย่าไร 3) ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ ภายหลังจากการรักษาอย่างเหมาะสมตามแนวทางการรักษาวัณโรคต่ออย่าไรระหว่างการวินิจฉัยด้วย Xpert กับวิธีมาตรฐาน

### วิธีการในการสืบค้น

กำหนดคำสืบค้นโดยใช้หลัก PICO(S) 1) Participant ผู้ป่วยวัณโรคต่ออย่าไรแฟมพิซินและวัณโรคต่ออย่าไรหลายขนาน [P = drug resistant tuberculosis (DR-TB)] 2) Intervention การวินิจฉัยวัณโรคต่ออย่าไร (I = diagnosis, detection DR-TB, confirmed DR-TB) 3) Comparison เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยวัณโรคต่ออย่าไรที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย Xpert กับวิธีมาตรฐาน (C = Xpert/X-pert/Xpert MTB/RIF assay and culture, drug susceptibility testing; DST) 4) Outcomes ผลลัพธ์การรักษาวัณโรคต่ออย่าไร (O = time, initiated treatment outcomes, final treatment outcomes) 5) study design รูปแบบการวิจัย (S = randomized control trial/RCT, cohort study, case control study, cross-sectional study) กำหนด synonyms และ related terms ในการสืบค้นจาก PICO(S) ที่กำหนด (P = DR-TB cases, DR-TB patients; I = detection, diagnosis, confirmation; C = conventional method, culture and DST, Xpert, molecular test, molecular method; O = initiated outcomes, final outcomes, successful treatment) สืบค้นแต่ละประเด็นแยกกันแล้วนำมารวมกัน โดยใช้ Boolean เชื่อม เช่น AND, OR, NOT และใช้โปรแกรม EndNote จัดการระเบียบงานวิจัย

### การคัดเลือกรายงานวิจัย

ผู้วิจัย 3 คน สืบค้นและคัดเลือกรายงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน ตามเกณฑ์คัดเข้าจากชื่อเรื่อง

และบทคัดย่อ จากนั้นพิจารณาคัดเลือกรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ตามเงื่อนไข หากไม่เป็นไปตามเกณฑ์พิจารณาให้คัดออกพร้อมระบุเหตุผล

การประเมินอคติ นักวิจัยประเมินอคติรายงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน ดังนี้

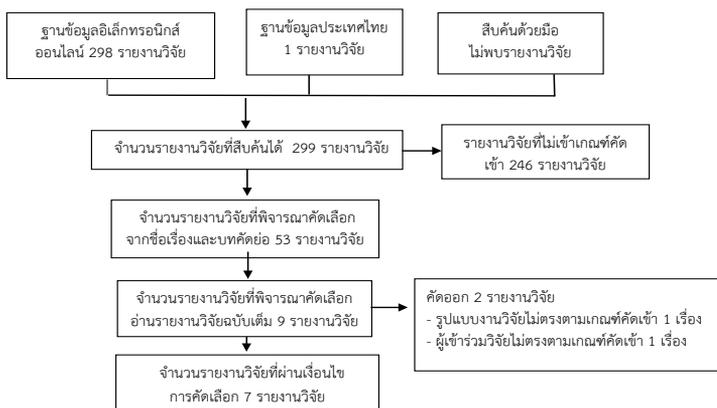
1. ประเมินอคติรายด้าน วิจัยเชิงสำรวจใช้แบบประเมิน Newcastle–Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies เกณฑ์การประเมินแต่ละด้าน คือ เสี่ยงต่ำ (low risk of bias) เสี่ยงสูง (high risk of bias) และไม่ชัดเจน (unclear risk of bias) และใช้แบบประเมิน Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) สำหรับงานวิจัยรูปแบบประเมินความแม่นยำของเครื่องมือ เกณฑ์การประเมินรายข้อ ได้แก่ ใช่ (Yes) ไม่ใช่ (No) และไม่ชัดเจน (unclear)

2. ประเมินอคติภาพรวมของรายงานวิจัย วิจัยรูปแบบ observational study ประเมินอคติ การเลือกตัวอย่าง อคติรายด้าน โดยใช้วิธีการแปรค่าคะแนนจากแบบประเมิน Newcastle–Ottawa Quality แบ่งคุณภาพรายงาน 3 ระดับ ได้แก่ คุณภาพดี คุณภาพปานกลาง และคุณภาพต่ำ งานวิจัยประเมินความแม่นยำของเครื่องมือใช้แบบประเมิน QUADAS ประเมินอคติรายด้าน ความแปรปรวนและการรายงานผลการรวบรวมข้อมูลรายงานวิจัย

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลผลลัพธ์เชิงปริมาณลงในโปรแกรม Review Manager version 5.3 (RevMan5)

แผนภูมิที่ 1 ผลการสืบค้นข้อมูล

Flow chart of systematic review (PRISMA Diagram)



การวิเคราะห์ข้อมูล ดำเนินการโดยใช้โปรแกรม RevMan5 เพื่อวิเคราะห์เมตต้าผลลัพธ์สุดท้าย เมื่อสิ้นสุดการรักษา

1. ค่าสถิติที่ใช้ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) พร้อมช่วงเชื่อมั่น 95% และแปรผลความสัมพันธระหว่างตัวแปรต้นและตัวแปรผลลัพธ์

2. การประเมินความต่าง (heterogeneity) ประเมินความแตกต่างของรายงานวิจัยแต่ละฉบับที่นำมาวิเคราะห์เมตต้า พบว่า Cochrane Q statistic มีค่า  $p < 0.10$  หรือ ค่า  $I^2 > 50\%$  จึงดำเนินการค้นหาสาเหตุของความแตกต่างที่เกิดขึ้นแต่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ชัดเจน จึงดำเนินการวิเคราะห์ผลรวมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่ม (random effects model)

## ผลการศึกษา

### ผลการสืบค้นข้อมูล

จากฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์ออนไลน์จำนวน 7 ฐาน พบรายงานวิจัย 299 เรื่อง ไม่พบรายงานวิจัยจากการสืบค้นด้วยมือ คัดจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ คัดเหลือ 53 เรื่อง อ่านรายงานวิจัยฉบับเต็ม 9 เรื่อง คัดออก 2 เรื่อง เนื่องจากวัตถุประสงค์การวิจัยและรูปแบบการวิจัยไม่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้า เหลือรายงานวิจัยเพื่อทำการศึกษาผลลัพธ์จำนวน 7 เรื่อง ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

รายละเอียดลักษณะของรายงานวิจัยที่ได้รับการคัดเลือกดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายละเอียดรายงานวิจัยที่ได้รับคัดเลือก

ผู้แต่ง, ปี สถานที่	รูปแบบงานวิจัย	จำนวน ผู้สัมผัสปัจจัย	จำนวน ผู้ไม่สัมผัสปัจจัย	มัธยฐานอายุ ผู้เข้าร่วมวิจัย	คุณภาพงาน วิจัย/อคติ
Kim YW, et al., 2015	retrospective cohort study	321	321	56 (38-71)	ระดับดี
Metcalf JZ, et al., 2016	prospective cohort study	352	352	33 (27-43)	ระดับดี
Berhanu R, et al., 2016	prospective cohort study	186	193	36 (29-43)	ระดับดี
Aibana O, et al., 2017	retrospective cohort study	111	378	38.20 (33.00-48.60)	ระดับดี
Cox H, et al., 2017	retrospective cohort study	2,743	2,703	35 (27-43)	ระดับดี
Jacobson KR, et al., 2017	retrospective & prospective cohort study	1,332	1,332	34.10 (SD = 11.50)	ระดับดี
Liu Z, et al., 2017	cross-sectional study	3,151	3,151	-	เสี่ยงต่ำ

1. รูปแบบการศึกษา prospective cohort study 4 เรื่อง retrospective cohort study 2 เรื่อง และ cross-sectional study 1 เรื่อง รวม 7 เรื่อง

2. ลักษณะของผู้เข้าร่วมศึกษา รายงานวิจัย 6 เรื่อง รายงานอายุของกลุ่มตัวอย่าง โดย 5 เรื่อง รายงานค่ามัธยฐานอายุระหว่าง 33 ถึง 56 ปี ส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ 27 ถึง 71 และ 1 เรื่อง รายงานค่าเฉลี่ยอายุ 34.10 ปี ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 11.50

3. Intervention/Exposure รายงานวิจัยทุกเรื่องวินิจฉัยวัณโรคด้วย Xpert และวิธีมาตรฐานศึกษาในผู้สงสัยป่วยเป็นวัณโรค วัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซินและวัณโรคติดต่อหลายขนาน ประกอบด้วยรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้าและการศึกษาย้อนกลับโดยการทบทวนทะเบียนประวัติการรักษา และศึกษาแบบภาคตัดขวางโดยการเก็บตัวอย่างเสมหะส่งตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

4. เกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคติดต่อ ยาไรแฟมพิซินและวัณโรคติดต่อหลายขนาน วินิจฉัยจากผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองมาตรฐานสากล National Health Laboratory Service

5. การสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง รายงานวิจัย 2 ฉบับ นำเสนอข้อมูลการสูญหายของกลุ่มตัวอย่างได้แก่ รายงานวิจัยของ Aibana O และคณะ<sup>(7)</sup> Metcalfe JZ และคณะ<sup>(8)</sup> กลุ่มตัวอย่างสูญหายร้อยละ 24.00 และร้อยละ 0.52 ตามลำดับ Cox H และคณะ<sup>(9)</sup> สถานะเสมหะกลุ่มที่ 1 และ 2 สูญหายร้อยละ 14.00, 41.00 ตามลำดับ และ Jacobson KR และคณะ<sup>(10)</sup> กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเสมหะบวกสูญหายร้อยละ 4.36  
อคติของรายงานวิจัย

1. อคติภาพรวมของรายงานวิจัยแบบสังเกต รายงานวิจัย 6 ฉบับ ผลการประเมิน พบว่า การเลือกตัวอย่างมีอคติต่ำ การเปรียบเทียบการออกแบบการวิเคราะห์ตัวแปรกวน การประเมินผลลัพธ์และ

การรายงานวิจัยมีคุณภาพดี การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย มีความเป็นตัวแทนประชากร มีการควบคุมตัวแปรกวน เช่น เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกายและโรคร่วม

**2. ทัศนภาพรวมของรายงานวิจัยเชิงทดลอง**  
 รายงานวิจัย 1 ฉบับ ผลการประเมินอคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่าง การทดสอบ การอ้างอิง ขั้นตอนดำเนินการ และระยะเวลา พบว่า มีอคติต่ำ กลุ่มตัวอย่างมีความเป็นตัวแทนประชากร การทดสอบอ้างอิงกับวิธีมาตรฐาน ขั้นตอนการดำเนินงานชัดเจน ระยะเวลาในการประเมินผลลัพธ์มีความเหมาะสม

**ผลกระทบต่อการรักษา**

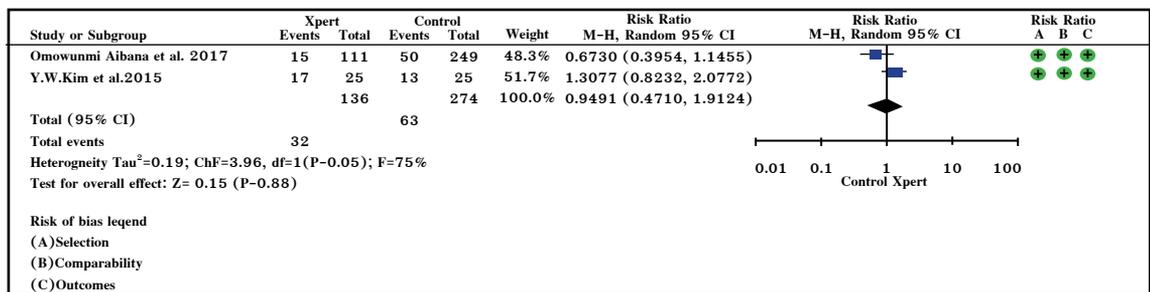
**1. ระยะเวลาตรวจวินิจฉัย** นับจากวันเก็บเสมหะส่งตรวจถึงวันรายงานผล รายงานวิจัย 4 ฉบับ พบว่า ระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคคือต่อยาไรแฟมพิซินและวัณโรคคือยาหลายขนาน กลุ่ม Xpert รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน ได้แก่ การเพาะเลี้ยงเชื้อและการทดสอบความไวต่อยา รายงานวิจัย 2 ฉบับ เพาะเลี้ยงเชื้อด้วยอาหารแข็ง Lowenstein–Jensen รายงานวิจัย 1 ฉบับ ใช้ทั้งอาหารแข็งและอาหารเหลวระบบ BACTEC–MGIT 960 รายงานวิจัยอีก 1 ฉบับ ใช้เฉพาะอาหารเหลวระบบ BACTEC–MGIT 960 กลุ่ม Xpert รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 34.30–91.50 วัน

**2. ระยะเวลาในการเริ่มต้นรักษา** นับจากวันเก็บเสมหะส่งตรวจถึงวันเริ่มต้นรักษาด้วยสูตรยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานแนวที่ 2 (second-line anti-

tuberculosis agents) กลุ่ม Xpert รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 61–62 วัน

**3. ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ** พบรายงานวิจัย 1 ฉบับ รายงานผลการเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ คือ การมีผลการเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อ กรณีนับจากวันเก็บเสมหะส่งตรวจวินิจฉัย พบว่า กลุ่ม Xpert ใช้ระยะเวลา 62.5 วัน กลุ่มวิธีมาตรฐานใช้ระยะเวลา 197 วัน ( $P < 0.001$ ) กรณีนับจากวันเริ่มรักษาด้วยยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานแนวที่ 2 กลุ่ม Xpert ใช้ระยะเวลา 61.5 วัน กลุ่มวิธีมาตรฐานใช้ระยะเวลา 196 วัน ( $P = 0.001$ ) โดยสรุป กลุ่ม Xpert ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงของเสมหะ รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 134.50 วัน<sup>(11)</sup>

**4. ผลลัพธ์สุดท้ายเมื่อสิ้นสุดการรักษา** รักษาสำเร็จ (รักษาหาย รักษาครบ) ไม่แตกต่างกัน ( $RR = 0.95$ , 95% CI: 0.47–1.91) Kim YW และคณะในปี 2015 ระบุว่า กลุ่มที่วินิจฉัยวัณโรคคือต่อยาไรแฟมพิซินและวัณโรคคือยาหลายขนานด้วย Xpert และกลุ่มวิธีมาตรฐาน ผลลัพธ์การรักษาสำเร็จ 17 ราย จาก 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 68 และ 13 ราย จาก 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 52 ตามลำดับ Aibana O และคณะในปี 2017 ระบุว่า ผู้ป่วยวัณโรคคือยาในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย Xpert รักษาสำเร็จ 15 ราย จาก 111 ราย กลุ่มวิธีมาตรฐาน รักษาสำเร็จ 50 ราย จาก 249 ราย ดังแสดงในภาพที่ 2



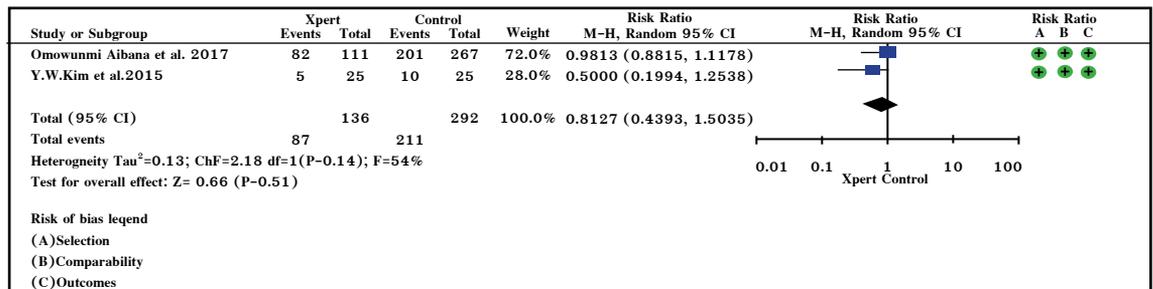
ภาพที่ 2 ผลลัพธ์การรักษาสำเร็จ (รักษาหาย รักษาครบ)

ผลลัพธ์เชิงลบ (เริ่มต้นรักษาใหม่ รักษาล้มเหลว ตาย) ไม่แตกต่างกัน ( $RR = 0.81$ , 95% CI 0.44–1.50) รายงานวิจัยของ Kim YW และคณะใน 308

ปี 2015 ระบุว่า มีผู้ป่วยเริ่มต้นรักษาใหม่ รักษาล้มเหลว รักษาตาย รวมทั้งสิ้น 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ในกลุ่ม Xpert และ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 ในกลุ่มวิธี

มาตรฐาน ขณะที่รายงานวิจัยของ Aibana O และคณะ ในปี 2017 ระบุว่า กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย Xpert เริ่มต้นรักษาใหม่ 34 ราย รักษาล้มเหลว 9 ราย ตาย 39 ราย

คิดเป็นร้อยละ 29.6, 24.3, 29 ตามลำดับ ดังแสดงใน ภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ผลลัพธ์เชิงลบ (รักษาล้มเหลว เริ่มต้นรักษาใหม่ ตาย)

## วิจารณ์

รายงานวิจัยของประเทศไทยและต่างประเทศที่ผู้วิจัยพิจารณาตัดออก เนื่องจากวัตถุประสงค์การวิจัยในรายงานต่างๆ มุ่งเน้นศึกษาประสิทธิภาพของเครื่องมือ ความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำเท่านั้น ประเด็นดังกล่าวมีผู้ทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์เมตาดาเผยแพร่ใน Cochrane library แล้ว แต่งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาผลกระทบต่อระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคด้วยระยะเวลาเริ่มต้นรักษาด้วยสูตรยา second-line drugs ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ (Interim outcomes) และผลลัพธ์สุดท้ายเมื่อสิ้นสุดการรักษา (Final outcomes) ผลการวิจัย พบว่า กลุ่ม Xpert ใช้ระยะเวลาวินิจฉัยวัณโรคด้วยารวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 34.30-91.50 วัน<sup>(8-9, 11-12)</sup> วิธีการเพาะเชื้อ นอกจากล่าช้ายังเสี่ยงต่อการปนเปื้อน การเพาะเลี้ยงเชื้อด้วยอาหารแข็งเสี่ยงต่อการปนเปื้อนร้อยละ 2.00-5.00 อาหารเหลวเสี่ยงต่อการปนเปื้อนร้อยละ 10<sup>(13)</sup> Xpert ใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง เนื่องจากสามารถตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อได้โดยตรงส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเร็วขึ้น ลดการแพร่กระจายเชื้อในชุมชน แต่เครื่องมือดังกล่าวมีข้อจำกัด คือ จำเป็นต้องตรวจยืนยันผลด้วยวิธีมาตรฐาน และสามารถตรวจได้เฉพาะการดื้อยาไรแฟมพิซินและอาจให้ผลบวกผิดพลาด

(False positive) เนื่องจากตรวจพบสารพันธุกรรมในเชื้อที่ตายแล้ว ระยะเวลาเริ่มต้นรักษานับจากวันเก็บเสมหะส่งตรวจ กลุ่ม Xpert รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 61-62 วัน<sup>(8, 11)</sup> ระยะเวลาเริ่มต้นรักษานับจากทราบผลการตรวจวินิจฉัย กลุ่ม Xpert รวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 17 วัน<sup>(9)</sup> ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงเสมหะจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อนับจากวันเก็บเสมหะส่งตรวจวินิจฉัยและนับจากวันเริ่มต้นรักษาด้วยยากกลุ่ม second-line drugs กลุ่ม Xpert เสมหะเปลี่ยนแปลงรวดเร็วกว่ากลุ่มวิธีมาตรฐาน 134.50 วัน<sup>(11)</sup> รายงานวิจัยของ Berhanu R และคณะในปี 2016 ระบุว่า ผู้ป่วยเสมหะบวกด้วยวิธีย้อมเสมหะและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ 131 ราย เสมหะเปลี่ยนแปลงจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อภายใน 6 เดือนแรกของการรักษาจำนวน 85 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.90<sup>(14)</sup> นอกจากนี้ รายงานวิจัยก่อนหน้านี้ระบุระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงเสมหะ 65 วัน (60-70 วัน)<sup>(15)</sup> และ 72 วัน (44-123 วัน)<sup>(16)</sup> ผลลัพธ์การรักษาสำเร็จ (รักษาหาย รักษาครบ) ไม่แตกต่างกัน (RR = 0.95, 95% CI: 0.47-1.91) ผลลัพธ์เชิงลบ (เริ่มต้นรักษาใหม่ ล้มเหลว ตาย) ไม่แตกต่างกัน (RR = 0.81, 95% CI: 0.44-1.50)<sup>(7, 11)</sup> ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากรายงานวิจัยมีความแตกต่างกัน พิจารณาได้จากค่าสถิติ I<sup>2</sup> ระหว่างร้อยละ 50.00-75.00 แต่เนื่องจากมีรายงานวิจัยเพียง 2 ฉบับ ที่มีการรายงานผลลัพธ์สุดท้าย ผู้วิจัยจึง

ไม่สามารถแยกวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยได้ จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าผลลัพธ์สุดท้ายเมื่อสิ้นสุดการรักษาไม่แตกต่างกัน การพิจารณาเลือกใช้ควรศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ดังนี้<sup>(2)</sup> 1) ตรวจได้เฉพาะการดื้อยาไรแฟมพิซิน การวินิจฉัยโรคดื้อยาหลายขนานต้องยืนยันผลด้วยวิธีมาตรฐาน 2) ต้องระบุกลุ่มเป้าหมายให้ชัดเจน โดยใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาเลือกพื้นที่ที่มีความชุกสูงของผู้ป่วยโรคดื้อยาหลายขนานหรือผู้ป่วย HIV ที่มีวัณโรคเป็นโรคร่วม 3) คุณภาพมาตรฐานของห้องปฏิบัติการและระบบส่งต่อ 4) ภาระงานของบุคลากรเนื่องจาก Xpert ตรวจได้ครั้งละ 12-16 ตัวอย่างต่อวัน หรือ 3,000-4,000 ตัวอย่างต่อปี 5) ความสม่ำเสมอของกระแสไฟฟ้า พื้นที่ที่กระแสไฟฟ้าไม่สม่ำเสมอส่งผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ 6) ต้องจัดเก็บน้ำยาที่อุณหภูมิ 2-28 องศาเซลเซียส 7) อุณหภูมิห้องต้องอยู่ระหว่าง 15-30 องศาเซลเซียส 8) ระบบความปลอดภัยทางชีวภาพควรดำเนินการเช่นเดียวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ 9) เครื่องมือมีราคาสูงประมาณ 510,000-1,860,000 บาท 10) น้ำยา (Cartridge) มีราคาค่อนข้างสูงเช่นกัน 510-3,600 บาท<sup>(18)</sup> (คำนวณที่อัตรา 1\$ = 30 บาท) บริบทประเทศไทยไม่สามารถใช้เครื่องมือนี้ในลักษณะ Point of care ในสถานบริการต่างๆ ได้ทั้งหมด จึงต้องส่งตัวอย่างเสมหะไปยังหน่วยบริการที่มีเครื่องมือนี้ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการบริหารจัดการส่งผลให้ Xpert ไม่สามารถตอบโจทย์การตรวจการดื้อยาไรแฟมพิซินได้ภายในเวลา 2 ชั่วโมง ตามที่ระบุไว้ในศักยภาพของเครื่องมือ

## สรุป

Xpert MTB/RIF assay ช่วยลดระยะเวลาในการวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเร็วขึ้น เสมหะเปลี่ยนแปลงจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อเร็วขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีมาตรฐาน การพิจารณาเลือกใช้ Xpert ในพื้นที่ที่มีปัญหาความชุกของวัณโรคสูง อาจช่วยลดการแพร่กระจายเชื้อในชุมชน<sup>(17)</sup> ผลการศึกษานี้สามารถ

นำไปใช้ประโยชน์ในการพิจารณาเลือกใช้เครื่องมือตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาที่เหมาะสมภายใต้ข้อจำกัดของแต่ละพื้นที่ ผู้วิจัยเสนอแนะให้ศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนต่อหน่วย ประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และผลกระทบของ Xpert กับเครื่องมือทางอณูชีววิทยาชนิดอื่น ๆ เช่น line prob assay (LPA) และ real time polymerase chain reaction (RT-PCR)

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้ สำเร็จได้เพราะได้รับความอนุเคราะห์จากกรมควบคุมโรค ร่วมกับสาขาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการจัดอบรมเชิงปฏิบัติการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ และได้รับความอนุเคราะห์จาก ผศ. ดร.เชษฐา งามจรัส อาจารย์ประจำสาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการให้คำปรึกษา และขอขอบคุณผู้บริหารสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดนครราชสีมา ที่ให้การสนับสนุนการดำเนินงานจนสำเร็จลุล่วง ผู้วิจัยขอพระคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. Switzerland. 2017 Oct [cited 2019 Jan 14]. 249 p. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/en/>.
2. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual, technical and operation 'how-to': practical considerations [Internet]. France. 2013 May [cited 2019 Jan 16]. 42 p. Available from: [www.who.int](http://www.who.int).
3. Nestani Tukvadze. RRK, Iagor, Ekaterina, Michael, Rusudan, Nino, et al. Use of a Molecular Diagnostic Test in AFB Smear Positive Tuberculosis

- Suspects Greatly Reduces Time to Detection of Multidrug Resistant Tuberculosis. Plos one [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 3 ];7:e31563. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ejournal.mahidol.ac.th/>
4. Maia Kipiani VM, Nestani, Matthew, Henry M. Blumberg and Russell R. Kempker. Significant Clinical Impact of a Rapid Molecular Diagnostic Test (Genotype MTBDRplus Assay) to Detect Multidrug-Resistant Tuberculosis. Oxford Journal [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 3];59: 1559-66. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ejournal.mahidol.ac.th/>
  5. Eliseev P, Balantsev G, Nikishova E, Gaida A, Bogdanova E, Enarson D, et al. The Impact of a Line Probe Assay Based Diagnostic Algorithm on Time to Treatment Initiation and Treatment Outcomes for Multidrug Resistant TB Patients in Arkhangelsk Region, Russia. PLoS ONE [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 3];11:1-13. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ejournal.mahidol.ac.th/>
  6. Colleen F. Hanrahan SED, Linda Erasmus, Hendrik Koornhof, Gerrit Coetzee, Jonathan E. Golub. The Impact of Expanded Testing for Multidrug Resistant Tuberculosis Using Geontype MTBDR An Observational Cohort Study. Plos one [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 6];8: e49898. Available from: <https://journals.plos.org/>
  7. Aibana O, Bachmaha M, Krasiuk V, Rybak N, Flanigan TP, Petrenko V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. BMC infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 10];17: 1-7. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/>
  8. Metcalfe JZ, Makumbirofa S, Makamure B, Sandy C, Bara W, Mason P, et al. Xpert((R)) MTB/RIF detection of rifampin resistance and time to treatment initiation in Harare, Zimbabwe. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 10];20(7):882-9. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ejournal.mahidol.ac.th/pubmed>
  9. Cox H, Dickson-Hall L, Ndjeka N, van't Hoog A, Grant A, Cobelens F, et al. Delays and loss to follow-up before treatment of drug-resistant tuberculosis following implementation of Xpert MTB/RIF in South Africa: A retrospective cohort study. PLoS Med [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 15];14:1-19. Available from: <https://www-scopus.com.ejournal.mahidol.ac.th>
  10. Jacobson KR, Bamard M, Kleinman MB, Streicher EM, Ragan EJ, White LF, et al. Implications of failure to routinely diagnose resistance to second-line drugs in patients with rifampicin-resistant tuberculosis on Xpert MTB/RIF: Amultisite observational study. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 20];64: 1502-8. Available from: <https://www-scopus-com.ejournal.mahidol.ac.th/>
  11. Kim YW, Seong MW, Kim TS, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay: Diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 2];19: 1216-21. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ejournal.mahidol.ac.th/pubmed>
  12. Liu Z, Pan A, Wu B, Zhou L, He H, Meng Q, et al. Feasibility of a new model for early detection of patients with multidrug-resistant tuberculosis

- in a developed setting of eastern China. *Trop Med Inter Health*. [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 5];22: 1328–33. Available from: <https://www-scopus-com.ejournal.mahidol.ac.th/>
13. Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Nonthaburi: Bureau of Tuberculosis; 2558. (in thai)
14. Berhanu R, Schnippel K, Mohr E, Hirasen K, Evans D, Rosen S, et al. Early outcomes of decentralized care for rifampicin-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: An observational cohort study. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 8];11: 1–14. Available from: <https://www-scopus-com.ejournal.mahidol.ac.th/>
15. Yihunie Akalu T, Muchie KF, Alemu Gelaye K. Time to sputum culture conversion and its determinants among Multi-drug resistant Tuberculosis patients at public hospitals of the Amhara Regional State: A multicenter retrospective follow up study. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 15];13: e0199320. Available from: <https://journals.plos.org/>
16. Shibabaw A, Gelaw B, Wang SH, Tessema B. Time to sputum smear and culture conversions in multidrug resistant tuberculosis at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2108 Dec 2];13: e0198080. Available from: <https://journals.plos.org/>
17. Boyd R, Ford N, Padgen P, Cox H. Time to treatment for rifampicin-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 20];21:1173–80. Available from: <https://www-scopus-com.ejournal.mahidol.ac.th/>
18. Evans CA. GeneXpert—A Game-Changer for Tuberculosis Control? *PLOS Medicine* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 26];8: e1001064. Available from: <https://journals.plos.org/>