

ประสิทธิศัภัยและความปลอดภัยของยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับ
รูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต : อภิวิเคราะห



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

EFFICACY AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE VERSUS IMMEDIATE-
RELEASE TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: META-ANALYSIS

Mrs. Warangkana Saengram



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยของยาทาโครลิมีส
รูปแบบออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับรูปแบบออกฤทธิ์
ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต : อภิวิเคราะห์

โดย

นางวรางคณา แสงราม

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. นลินี พูลทรัพย์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. รุ่งเพชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. สุชาติพิทย์ พิชญไพบูลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. นลินี พูลทรัพย์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. ฌัญฐดา อารีเปี่ยม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ ดร. วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ)

วารางคณา แสงราม : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต : อภิวิเคราะห์ (EFFICACY AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE VERSUS IMMEDIATE-RELEASE TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: META-ANALYSIS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ภญ. ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. ภญ. ดร. นลินี พูลทรัพย์, หน้า.

ที่มาและความสำคัญ: ยาโครลิมัสเป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต ปัจจุบันมียา 2 รูปแบบคือ รูปแบบออกฤทธิ์ทันทีที่รับประทานวันละ 2 ครั้ง และรูปแบบออกฤทธิ์นานที่รับประทานวันละ 1 ครั้ง เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

วิธีการศึกษา: เป็นการอภิวิเคราะห์โดยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันที โดยสืบค้นงานวิจัยจนถึงวันที่ 20 เมษายน พ.ศ. 2561 ในฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science และ CINAHL โดยไม่มีการจำกัดภาษาในการตีพิมพ์ ทั้งนี้มีผู้วิจัยสองคนคัดเลือกงานวิจัย สกัดข้อมูลและประเมินความเสี่ยงของอคติอย่างเป็นอิสระต่อกัน

ผลการศึกษา: พบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 13 การศึกษา จำนวนประชากรรวม 3,101 ราย ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลาภายใน 6 เดือนและ 12 เดือนหลังจากได้รับยา (RR 1.04 [0.83, 1.29] และ RR 1.09 [0.86, 1.37] ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่างของทั้งอัตราการรอดของไต การรอดชีวิตของผู้ป่วยและค่าการทำงานของไต (eGFR) ที่ระยะเวลาภายใน 6 เดือนและ 12 เดือนหลังจากได้รับยา นอกจากนี้ผลการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปี ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเช่นเดียวกัน

สรุปผลการศึกษา: ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเคียงกับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีทั้งการศึกษาในระยะสั้นและในระยะยาว

ภาควิชา	เภสัชกรรมปฏิบัติ	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2560	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5876126133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: BIOPSY-PROVEN ACUTE REJECTION, KIDNEY TRANSPLANTATION, TACROLIMUS, EXTENDED-RELEASE

WARANGKANA SAENGRAM: EFFICACY AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE VERSUS IMMEDIATE-RELEASE TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: META-ANALYSIS. ADVISOR: ASSOC. PROF. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Ph.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. NALINEE POOLSUP, Ph.D., pp.

Background: Tacrolimus, a potent calcineurin inhibitor, has been recommended to be the first line immunosuppressive agent for prophylaxis of acute rejection after kidney transplantation (KT). It is currently available in immediate-release, twice-daily formulation and extended-release, once-daily formulation which improve adherence in kidney transplant recipients (KTRs) and long-term graft outcomes. We aimed to compare the efficacy and safety of extended-release (ER-Tac) versus immediate-release tacrolimus (IR-Tac) administration in KTRs. Methods: We systematically reviewed all randomized controlled trials (RCTs) compared the outcomes ER-Tac versus IR-Tac in KT recipients. A systematic literature search was performed from inception to 20 April 2018 in the following databases; PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, and CINAHL without language restriction. Two investigators independently conducted study selection, data extraction and assessed risk of bias. Results: Our meta-analysis included 13 RCTs that examined a total of 3,101 KTRs. The ER-Tac and IR-Tac group exhibited no significant differences in biopsy-proven acute rejection at ≤ 6 months and 12 months (RR 1.04 [0.83, 1.29] and RR 1.09 [0.86, 1.37], respectively). There was no difference in graft survival, patient survival and eGFR at ≤ 6 months and 12 months. We also found no difference in the long-term study over 12 months in graft survival and patient survival. Conclusions: Extended-release tacrolimus appears to be as effective as immediate-release tacrolimus in the short-term and long-term period after KT.

Department: Pharmacy Practice Student's Signature

Field of Study: Clinical Pharmacy Advisor's Signature

Academic Year: 2017 Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของรองศาสตราจารย์ ภญ. ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ภญ. ดร. นลินี พูลทรัพย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้ข้อเสนอแนะในการปรับปรุงวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

และท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัว หัวหน้างาน เพื่อนร่วมงาน รวมถึงเพื่อน ๆ ร่วมรุ่นที่ให้อกำลังใจและให้การสนับสนุนจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ช
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานการวิจัย	3
1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตการวิจัย	4
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2	6
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
2.1 การปลูกถ่ายไต	7
2.2 ยาทาโครลิมัส.....	12
2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
2.4 การอภิวเคราะห์.....	25
2.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	40

บทที่ 3	41
วิธีดำเนินการวิจัย	41
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา.....	41
3.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	41
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	49
บทที่ 4	50
ผลการวิจัย	50
4.1 ข้อมูลทั่วไปของการศึกษา.....	50
4.2 การประเมินคุณภาพของงานวิจัย.....	64
4.3 ผลลัพธ์ทางการรักษา.....	67
4.4 การวิเคราะห์ความไว	76
4.5 อนาคตในการตีพิมพ์.....	78
บทที่ 5	80
อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ และสรุปผลการวิจัย.....	80
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	80
5.2 ข้อเสนอแนะ	85
5.3 สรุปผลการวิจัย.....	85
รายการอ้างอิง	86
ภาคผนวก.....	105
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	151

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	แสดงการแปลผลของค่า I^2 ตามเกณฑ์ของ Cochrane collaboration.....	31
ตารางที่ 2	แสดงค่าหลักที่ใช้ในการสืบค้น	42
ตารางที่ 3	แสดงการแปลผลของค่า I^2 ที่ได้จากการอภิวเคราะห์.....	46
ตารางที่ 4	ลักษณะข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	53
ตารางที่ 5	เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	54
ตารางที่ 6	ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา.....	56
ตารางที่ 7	ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา.....	57
ตารางที่ 8	ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	58
ตารางที่ 9	ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	59
ตารางที่ 10	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา.....	60
ตารางที่ 11	ขนาดยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	62
ตารางที่ 12	แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัส.....	75

สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาทาโครลิมีส (FK 506).....	13
รูปที่ 2 โครงสร้างและการส่งสัญญาณ ของ common cytokine-receptor γ -chain receptor family of receptors ซึ่งเป็น receptors ของ IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 and IL-21.....	14
รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการผลิตยาโดยใช้ MeltDose Technology	16
รูปที่ 4 แสดงขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสในช่วง 14 วันหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (Advagraf®) และออกฤทธิ์ทันที (Prograf®).....	18
รูปที่ 5 แสดงความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสในวันที่ 7, 14 และ 21 ของการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่	20
รูปที่ 6 Forest plot แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ระยะเวลา 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (TAC OD) และออกฤทธิ์ทันที (TAC BD).....	24
รูปที่ 7 Forest plot แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาของการศึกษาโดยการสังเกตที่ระยะเวลา 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (TAC OD) และออกฤทธิ์ทันที (TAC BD).....	25
รูปที่ 8 แสดงจำนวนงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์จากการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed โดยใช้คำหลัก “meta-analysis” ในการสืบค้น	26
รูปที่ 9 แสดงลักษณะของ funnel plot	33
รูปที่ 10 ตัวอย่าง forest plot แสดง relative risk ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จากการใช้ยาต้านการแข็งเลือดกลุ่มใหม่ (novel oral anticoagulants, NOACs) เปรียบเทียบกับการใช้ยาแอสไพริน	35
รูปที่ 11 แสดงแผนรูปขั้นตอนการอภิเคราะห์โดยใช้ PRISMA flow diagram.....	38
รูปที่ 12 แสดงแผนภาพขั้นตอนการวิจัย	48
รูปที่ 13 PRISMA flow diagram แสดงกระบวนการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย.....	52

รูปที่ 14 ความเสี่ยงของอคติของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา..... 64

รูปที่ 15 สรุปผลการประเมินความเสี่ยงของอคติ..... 65

รูปที่ 16 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 69

รูปที่ 17 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 70

รูปที่ 18 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 72

รูปที่ 19 ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่า eGFR (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 74

รูปที่ 20 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 77

รูปที่ 21 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)..... 78

รูปที่ 22 Funnel plot ของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 8 การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน.. 79

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาทาโครลิมัสเป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต [1, 2] เนื่องจากให้ผลดีในการลดการปฏิเสธไตเฉียบพลันเพิ่มอัตราการรอดของไต และมีผลเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำกว่าการใช้ยาไซโคลสปอริน [3-6] โดยมียาต้นแบบภายใต้ชื่อการค้า Prograf® เป็นยาในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีซึ่งต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง เนื่องจากมีการยืนยันว่าความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีผลในการลดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน และเพิ่มอัตราการรอดของไต [7-9] ปัจจุบันจึงมีการออกแบบยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานที่สามารถรับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดที่ใช้พอลิเมอร์ในการชะลอการปลดปล่อยตัวยาทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้นภายใต้ชื่อการค้า Advagraf® ซึ่งผ่านการอนุมัติการขึ้นทะเบียนยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2554 [10] และชนิดที่ใช้การลดขนาดอนุภาคยาเพื่อเพิ่มการละลายน้ำของตัวยาและทำให้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีขึ้น ร่วมกับการใช้พอลิเมอร์ในการชะลอการปลดปล่อยตัวยา ภายใต้ชื่อการค้า LCP-Tacro™ ซึ่งภายหลังได้จดทะเบียนการค้าและเปลี่ยนชื่อการค้าเป็น Envarsus XR® หรือเรียกยาทาโครลิมัสรูปแบบนี้ว่า MeltDose [11] ซึ่งปัจจุบันยาในรูปแบบนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ถึงแม้ผลจากการศึกษาพบว่าการใช้ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานมีผลในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา [12] และทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้ถูกต้องมากขึ้น [13] แต่ผลจากการเปรียบเทียบอย่างเป็นระบบโดย Staatz และคณะ พบว่ายาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบยังมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน โดยเมื่อเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Advagraf® ที่อัตราส่วน 1 : 1 มิลลิกรัม พบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดหรือค่า AUC_{0-24} ของยาทาโครลิมัสลดลงร้อยละ 10-30 [14] ส่วนการศึกษาของ Envarsus XR® เมื่อเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Envarsus XR® ในอัตราส่วน 1 : 0.7 มิลลิกรัม ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสทั้งก่อนและหลังเปลี่ยนรูปแบบยา [15]

ข้อมูลจากการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized-controlled trial) ที่ศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของยาทาโครลิมัสพบว่าผลของการศึกษาเหล่านี้ยังมีความขัดแย้งกัน โดยมีการศึกษาที่พบว่ายา Advagraf® มีแนวโน้มเพิ่มการปฏิเสธไตเฉียบพลันในเดือนที่ 6

[16-18] และเดือนที่ 12 [17, 18] หลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับยา Prograf® ในขณะที่บางการศึกษาพบว่า การได้รับ Advagraf® มีแนวโน้มลดการปฏิเสธไตเฉียบพลันในเดือนที่ 6 [19-21] และเดือนที่ 12 [22] หลังการปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดยใช้ยา Envarsus XR® เปรียบเทียบกับ Prograf® พบว่ามีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 13.1 และร้อยละ 13.5 ที่ระยะเวลา 12 เดือน [23] ร้อยละ 17.2 และ ร้อยละ 18.2 ที่ระยะเวลา 2 ปี หลังจากปลูกถ่ายไต [24] ตามลำดับ

การศึกษาแบบอภิวเคราะห์โดย Ho และคณะ [25] ได้รวบรวมการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์จนถึงปี พ.ศ. 2554 เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน และรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก (early kidney transplant recipient) ผลจากการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาของ Advagraf® 5 การศึกษา [17, 18, 20, 26, 27] และ Envarsus XR® 1 การศึกษา [28] พบว่ายาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องการปฏิเสธไตเฉียบพลัน อัตราการรอดของไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และผลต่อการทำงานของไตในช่วงระยะเวลา 1 ปี หลังจากปลูกถ่ายไต

การศึกษาของ Ho และคณะ ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างการได้รับยาทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา 1 ปี หลังจากปลูกถ่ายไต เมื่อพิจารณาอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Advagraf® มีแนวโน้มที่มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Prograf® (RR 1.24, 95% CI 0.93 - 1.65) แต่ผลลัพธ์รวมที่ได้เป็นการรวมผลการศึกษาเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ส่วนผลลัพธ์ทางการรักษาอื่น ๆ ยังมีความขัดแย้งกันคือ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นาน แต่กลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานมีค่าการทำงานของไตที่ดีกว่าที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังจากปลูกถ่ายไต แต่ไม่พบความแตกต่างเหล่านี้ที่ระยะเวลา 1 ปี นอกจากนี้การศึกษานี้ยังไม่มีการรวมผลการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปี

ปัจจุบันผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ค่อนข้างต่ำและอัตราการรอดชีวิตที่ค่อนข้างสูง การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาจึงอาจต้องการการรวบรวมผลการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่จึงจะเห็นผลของความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันและอัตราการรอดชีวิตของการได้รับยาทั้งสองรูปแบบ ซึ่งหลังจากปี พ.ศ. 2554 ได้มีการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ทางการรักษาในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นอีกจำนวน 7 การศึกษา [16, 19, 21-23, 29, 30] การรวมผลลัพธ์ของการศึกษาเหล่านี้ อาจช่วยยืนยันผลลัพธ์ทางการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่ออภิวเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยในการรักษาระหว่างยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการ

ปลูกถ่ายไต โดยวัดผลลัพธ์ในการรักษา ได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไต ประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือนเป็นต้นไป

1.2 คำถามการวิจัย

ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ตลอดจนค่าการทำงานของไตแตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีหรือไม่

1.3 สมมติฐานการวิจัย

สมมติฐานหลัก (null hypothesis) ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

สมมติฐานรอง (alternative hypothesis) ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไตแตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy proven acute rejection) ที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังจากได้รับยา

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือนเป็นต้นไปหลังจากได้รับยา

2. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย (graft survival) ที่ระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือนเป็นต้นไปหลังจากได้รับยา
3. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) ที่ระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือนเป็นต้นไปหลังจากได้รับยา
4. เพื่อเปรียบเทียบค่าการทำงานของไต (renal function) ได้แก่ glomerular filtration rate (GFR) หรือ creatinine clearance (CrCl) ที่ระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือนเป็นต้นไปหลังจากได้รับยา

1.5 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการสังเคราะห์งานวิจัยโดยใช้วิธีการอภิวเคราะห์ เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยประชากรที่ใช้ในงานวิจัยเป็นงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized-controlled trial) ที่ได้จากการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแหล่งข้อมูลอื่น ๆ กลุ่มตัวอย่างคืองานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

ตัวแปรอิสระ คือ รูปแบบของยาทาโครลิมีส ได้แก่ รูปแบบออกฤทธิ์นาน และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

ตัวแปรตาม คือ ผลลัพธ์ทางการรักษา ได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ค่าการทำงานของไต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก (early kidney transplant recipient) หมายถึง ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่อยู่ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต

ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ (stable kidney transplant recipient) หมายถึง ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ได้รับยาทาโครลิมีสในขนาดยาคงที่และมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสอยู่ในช่วงการรักษา

ยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate-release tacrolimus) หมายถึง ยาทาโครลิมีสรูปแบบที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันทีหลังจากรับประทานยา บริหารยาโดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง

ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (extended-release tacrolimus) หมายถึง ยาทาโครลิมัสรูปแบบที่มีการปลดปล่อยตัวยาโดยรักษาระดับยาในเลือดให้คงอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษาเป็นระยะเวลานาน บริหารยาโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้ง

การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy proven acute rejection, BPAR) หมายถึง การเกิดปฏิกิริยาการปฏิเสธไตเฉียบพลันซึ่งได้รับการยืนยันผลด้วยการนำเอาชิ้นเนื้อไตส่งตรวจทางพยาธิ สำหรับการศึกษานี้ที่มีการรายงานผลการเกิด BPAR ทั้งจากการอ่านผลโดยหน่วยการวิจัยนั้น ๆ (local BPAR) และจากส่วนกลาง (central BPAR) จะนำผลการเกิด BPAR ที่กำหนดเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ของการศึกษามาใช้ในการอภิเคราะห์

การรอดของไตที่ปลูกถ่าย (graft survival) หมายถึง การที่ไตที่ปลูกถ่ายสามารถทำงานได้เป็นปกติในร่างกายของผู้รับบริจาคไต

การรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่หลังได้รับการปลูกถ่ายไต

Glomerular filtration rate (GFR) หมายถึง อัตราการกรองของพลาสมาออกจากโกลเมอรูลัสของไตทั้ง 2 ข้าง มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²

Creatinine clearance (CrCl) หมายถึง ค่าแสดงความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน ออกจากร่างกาย มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร/นาที

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลเปรียบเทียบด้านประสิทธิศักย์และความปลอดภัยของการใช้ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต
2. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำมาใช้เพื่อเป็นแนวทางในการติดตามการใช้ยาทาโครลิมัสอย่างเหมาะสมในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต
3. ข้อมูลที่ได้จากหลาย ๆ งานวิจัยทำให้มีความหลากหลายของกลุ่มตัวอย่าง จึงสามารถขยายผลการศึกษาไปสู่กลุ่มประชากรที่มีความหลากหลายมากขึ้น

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน เปรียบเทียบกับรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยใช้วิธีการอภิวเคราะห์ ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนแนวคิด ทฤษฎี รวมทั้งเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง สรุปลสาระสำคัญซึ่งเสนอตามลำดับ ดังนี้

2.1 การปลูกถ่ายไต

2.1.1 ประเภทของการปลูกถ่ายไต

2.1.2 ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไต

2.2 ยาทาโครลิมีส

2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาทาโครลิมีส

2.2.2 เกล็ดขจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที

2.2.3 รูปแบบของยาทาโครลิมีส

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.3.1 ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต

2.3.2 การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Advagraf®

2.3.3 การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Envarsus XR®

2.3.4 การศึกษาด้านผลลัพธ์ทางการรักษาของ Advagraf®

2.3.5 การศึกษาด้านผลลัพธ์ทางการรักษาของ Envarsus XR®

2.3.6 การศึกษาแบบอภิวเคราะห์

2.4 การอภิวเคราะห์

2.4.1 ขั้นตอนของการอภิวเคราะห์

2.4.2 การรายงานผลของการอภิวเคราะห์

2.4.3 ประโยชน์ของการอภิวเคราะห์

2.4.4 ข้อจำกัดของการอภิวเคราะห์

2.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย

2.1 การปลูกถ่ายไต

ไตเป็นอวัยวะที่อยู่นอกช่องท้องด้านหลัง ประกอบไปด้วยหน่วยไตข้างละประมาณ 1 ล้านหน่วย ทำหน้าที่ในการควบคุมการขับสารออกจากร่างกาย สร้างฮอร์โมนหลายชนิดโดยเฉพาะ ฮอร์โมน erythropoietin ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดง และสร้างสารที่เกี่ยวข้องกับระบบไหลเวียนเลือดได้แก่ renin, angiotensin II, nitric oxide, endothelin และ bradykinin เป็นต้น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นโรคที่ไตทั้งสองข้างเสื่อมหน้าที่ไป ส่งผลให้การทำงานของไตลดลงและมีการดำเนินของโรคจนเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ในปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 3 วิธี ได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางช่องท้อง และการปลูกถ่ายไต โดยการรักษา 2 วิธีแรกเป็นการรักษาเพื่อขจัดของเสียและน้ำคั่งออกไปจากร่างกาย ส่วนการปลูกถ่ายไตเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษาซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยไม่ต้องล้างไตไปตลอดชีวิต สำหรับข้อมูลในประเทศไทยจำนวนผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี และมีผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตสะสมจนถึงปี พ.ศ. 2556 จำนวน 6,372 ราย [31]

2.1.1 ประเภทของการปลูกถ่ายไต [32]

การปลูกถ่ายไต คือ การผ่าตัดนำไตที่ทำหน้าที่ได้ดีจากผู้บริจาคไต (donor) มาใส่ให้กับผู้รับ (recipient) เพื่อให้ไตใหม่ทำหน้าที่ทดแทนไตเก่าโดยไม่จำเป็นต้องมีการผ่าตัดไตเก่าออก การปลูกถ่ายไตมี 2 ประเภท คือ

1. ชนิดที่ผู้บริจาคยังมีชีวิตอยู่ (Living related donor) ทั้งผู้รับและผู้บริจาคไตต้องมีหมู่เลือด ABO ที่เข้ากันได้ แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1) ผู้บริจาคที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด ดังนี้

– บิดาหรือมารดา บุตรหรือธิดา พี่-น้องร่วมบิดา-มารดาเดียวกันที่สามารถพิสูจน์ได้ทาง HLA จากบิดา มารดา หรือทางกฎหมาย

– ลูก ป้า น้า อา หลาน ลูกพี่ลูกน้องในลำดับแรก หรือญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดครั้งหนึ่ง เช่น พี่น้องต่างบิดาหรือมารดา

2) ผู้บริจาคที่เป็นคู่สมรสที่มีหลักฐานการจดทะเบียนสมรสมาแล้วไม่น้อยกว่า 3 ปี นับจากวันที่เริ่มทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือการล้างไตทางหน้าท้องจนถึงวันผ่าตัดปลูกถ่ายไต ในกรณีที่ไม่ได้จดทะเบียนอย่างถูกต้องตามกฎหมาย ต้องมีหลักฐานว่ามีลูกที่เกิดจากคู่สามี-ภรรยาจริง โดยอายุของลูกต้องไม่น้อยกว่า 2 ปี และต้องพิสูจน์ความเป็นสายเลือดลูกนอกสมรส

คุณสมบัติของผู้บริจาคไตที่มีชีวิต

- 1) มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี และไม่ควรมีอายุเกิน 60 ปี
 - 2) ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง (ค่าความดันโลหิต systolic ไม่มากกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และค่า diastolic ไม่มากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท)
 - 3) ไม่เป็นโรคเบาหวาน
 - 4) ไม่มีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรัง
 - 5) มีค่าโปรตีนในปัสสาวะไม่เกิน 300 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง
 - 6) มีค่า Creatinine clearance มากกว่า 80 ml / min / 1.73 m²
 - 7) ไม่มีภาวะโรคอ้วน (ค่า body mass index ไม่มากกว่า 35)
 - 8) ไม่เจ็บป่วยด้วยโรคร้ายแรงทางอายุรกรรม เช่น COPD, Ischemic heart disease, Malignancy, Active infectious disease, Drug addiction เป็นต้น
 - 9) Negative test for anti HIV, HBsAg, Anti HCV
 - 10) ต้องมี Inform consent
 - 11) ผ่านการประเมินทางจิตเวช (Psychiatric evaluation) ก่อน
 - 12) ต้องเป็นญาติโดยสายเลือดหรือคู่สมรสตามกฎหมายข้อบังคับแพทยสภา
 - 13) ต้องไม่เป็นการซื้อขายไต
2. ชนิดที่ผู้บริจาคไตเสียชีวิต (deceased donor)

ผู้บริจาคในกรณีนี้ หมายถึง ผู้บริจาคไตซึ่งอยู่ในสภาวะสมองตายตามที่กฎหมายระบุไว้ในทางการแพทย์ และผู้ป่วยสมองตายดังกล่าวไม่สามารถจะกลับมาดำรงชีวิตได้ โดยที่หัวใจและระบบการไหลเวียนโลหิตยังคงอยู่ แต่สรุปร่างกายและการทำงานของระบบต่าง ๆ รวมทั้งระบบไตอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือใกล้เคียงปกติ

คุณสมบัติของผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต

ให้เป็นไปตามกฎข้อบังคับแพทยสภาด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2538 หมวด 8 การประกอบวิชาชีพเวชกรรมเกี่ยวกับการปลูกถ่ายอวัยวะตามประกาศแพทยสภา เรื่องเกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย พ.ศ. 2532 และ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2539 และตามหลักเกณฑ์ของศูนย์บริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย

คุณสมบัติของผู้รับบริจาคไต

- 1) ต้องเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) และกำลังได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องด้วยน้ำยา หรือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- 2) อายุไม่ควรเกิน 60 ปี

- 3) ไม่มีภาวะติดเชื้อ (active infection)
- 4) ไม่เป็นผู้ที่ติดเชื้อ HIV
- 5) ไม่เป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ตามหลักเกณฑ์ข้อบังคับของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย
- 6) ไม่เป็นโรคมะเร็ง หรือเป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาให้หายขาดมาแล้วอย่างน้อย 3 ถึง 5 ปี
- 7) ไม่มีภาวะเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด เช่น ischemic heart disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease เป็นต้น
- 8) ไม่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (coagulation abnormality)
- 9) ไม่มีปัญหาทางจิตเวช (psychiatric disorder)
- 10) ไม่เป็นผู้ติดยาเสพติด

2.1.2 ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไต

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการปลูกถ่ายไต มีดังนี้

2.1.2.1 การปฏิเสธไตเฉียบพลัน (kidney rejection) [32, 33] คือ การที่ผู้รับมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อแอนติเจนของเนื้อเยื่อของผู้ให้ โดยกลไกผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งแอนติบอดี (antibody or human immunity) และชนิดพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) โดยมี Histocompatibility antigen (HLA) เป็นแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในเรื่องการปลูกถ่ายอวัยวะ การปฏิเสธไตเฉียบพลันแบ่งเป็น 3 ลักษณะ ดังนี้

1) Hyperacute Rejection เป็นการเกิดปฏิกิริยาภายในไม่กี่นาทีถึงหลายชั่วโมงหลังการปลูกถ่ายไต กลไกเกิดผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งแอนติบอดี โดยเกิดจากแอนติบอดีที่มีอยู่แล้วในกระแสเลือดทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อของไตที่ปลูกถ่าย เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไปกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement system) เกิดเป็นลิ่มเลือดซึ่งทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดของไตที่ปลูกถ่าย สาเหตุเกิดจากความไม่เข้ากันของหมู่เลือด ABO ระหว่างผู้ให้และผู้รับอวัยวะ ลักษณะทางคลินิกคือ ปัสสาวะน้อยลงอย่างกะทันหัน พร้อมๆ กับมีไข้ และปวดบริเวณไต วิธีแก้ไขคือต้องผ่าตัดเอาไตที่ปลูกถ่ายออกอย่างรวดเร็ว การปฏิเสธไตเฉียบพลันลักษณะนี้พบได้น้อย เนื่องจากปัจจุบันมีการตรวจความเข้ากันได้ของหมู่เลือดทุกครั้งก่อนปลูกถ่ายไต

2) Acute Rejection เป็นปฏิกิริยาการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่พบได้ประมาณร้อยละ 30-35 ในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต เกิดขึ้นภายในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์หรือภายใน 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต หรือหลังจากนั้น แบ่งตามกลไกการเกิดได้เป็น 2 ประเภท คือ

Acute cellular rejection (ACR) เกิดจากการที่ T-lymphocyte ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนของผู้ให้อวัยวะ ทำให้เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และโมโนไซต์เข้ามาทำปฏิกิริยาบริเวณผนังชั้นลูมินา

(lumina) ของท่อไต ทำให้เกิดการอักเสบของท่อไต หรือเข้ามาทำปฏิกิริยาบริเวณผนังหลอดเลือดของไตที่ปลูกถ่ายทำให้เกิดการอักเสบและเกิดการเน่าตาย (necrosis)

Antibody mediated rejection (AMR) เกิดจากการที่แอนติเจนไปจับกับแอนติบอดี เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไปกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดความเสียหายต่อเยื่อหุ้มเซลล์ โดยแอนติเจนเป้าหมายของการเกิด AMR มักเป็นเซลล์ที่อยู่บนเยื่อหลอดเลือด สามารถอ่านผลได้จากผลตรวจทางพยาธิของหลอดเลือดทั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน (glomerulitis, peritubular capillaritis) และแบบเรื้อรัง (transplant glomerulopathy) เกิดได้จากทั้งแอนติบอดีที่มีอยู่ในร่างกายอยู่แล้วหรือ antidonor antibodies ซึ่งพัฒนาขึ้นหลังจากการปลูกถ่ายไต

ลักษณะทางคลินิกของ acute rejection คือ ปัสสาวะลดลง ค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น อาจมีไข้หรือปวดที่ไตร่วมด้วย ทั้งนี้การวินิจฉัย acute rejection ควรพิจารณาพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตประกอบเพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยใช้การแบ่งระดับความรุนแรงของการปฏิเสธไตเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ Banff Criteria [34] รักษาโดยการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน หรือใช้การกรองพลาสมา (plasmapheresis)

3) Chronic Rejection เกิดขึ้นได้หลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลาหลายเดือนถึงปี กลไกเกิดผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งแอนติบอดีและชนิดพึ่งเซลล์ ทำให้เกิดหลอดเลือดที่ชั้นอินทิมา (intima) ของไต เกิดการหนาตัวขึ้นและเกิดเป็นพังผืด (fibrosis โดยมีอาการของไตเสื่อมช้า ๆ ลักษณะทางคลินิกคือ มีการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น มีปัสสาวะออกน้อยลงเรื่อยๆ สำหรับแนวทางการรักษานั้นยังไม่มีแนวทางใดที่ได้รับการยืนยันว่าจะได้ผลดี แต่ในผู้ป่วยบางรายอาการดีขึ้นเมื่อเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ได้แก่ ไสโคลอสปอรีน ทาโครลิมัส

2.1.2.2 การติดเชื้อ (infection)

ถึงแม้การได้รับยากดภูมิคุ้มกันทำให้ลดความเสี่ยงในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน แต่ในขณะเดียวกันก็ทำให้ภูมิคุ้มกันร่างกายลดลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายทั้งจากเชื้อทั่ว ๆ ไปและเชื้อฉวยโอกาส โดยเฉพาะในช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายไตซึ่งจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง โดยเชื้อที่มักพบบ่อยมีเชื้อไวรัส เช่น cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes simplex virus, varicella zoster virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus และเชื้ออื่น ๆ เช่น แบคทีเรียที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ pneumocystis jirovecii เชื้อวัณโรค และเชื้อราแคนดิดา

2.1.2.3 โรคมะเร็ง

หลังการปลูกถ่ายไตทำให้ภูมิคุ้มกันร่างกายลดลง ทำให้เกิดโอกาสเกิดมะเร็งได้ง่ายกว่าบุคคลทั่วไป โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ มะเร็งที่มักพบได้บ่อยได้แก่ มะเร็งผิวหนัง มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งของไตเก่า

2.1.2.4 ภาวะความดันโลหิตสูง

ภาวะความดันโลหิตสูงอาจมีสาเหตุจากโรคที่มีมาก่อนการปลูกถ่ายไต หรือเกิดจากยาที่ใช้ในการกดภูมิคุ้มกัน เช่น เพรดนิโซโลน ไซโคลสปอริน ทาโครลิมัส เป็นต้น

2.1.2.5 เบาหวาน (new-onset diabetes after transplantation, NODAT)

ยากดภูมิคุ้มกันบางชนิดมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ทำให้มีโอกาสเกิดเบาหวานได้ง่ายขึ้น หรือเบาหวานที่เป็นอยู่แล้วควบคุมได้ยากขึ้น ตามแนวทางของ KDIGO แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทุกรายที่ไม่มีประวัติเป็นเบาหวาน โดยตรวจระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ระดับน้ำตาลในเลือดหลังทดสอบความทนของกลูโคส และ/หรือระดับฮีโมโกลบิน A1C อย่างน้อย

- ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์
- ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 1 ปี และ
- ตรวจต่อเนื่องทุกปีหลังจากนั้น

2.1.2.6 ไขมันในเลือดสูง

อาจเป็นผลจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันบางชนิด เช่น prednisolone, cyclosporine สามารถใช้ยาในกลุ่มสแตติน (statins) ในการลดระดับไขมันในเลือดได้

2.1.2.7 โรคหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนทั่วไป เนื่องจากผลของการมีภาวะความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดเส้นเลือดหัวใจเกิดการตีบตัน

2.1.2.8 กระดูกผุ

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมักมีภาวะกระดูกขาดแคลเซียมอยู่แล้ว การได้รับยา prednisolone หลังการปลูกถ่ายไตจึงมีโอกาสเกิดกระดูกผุได้ง่าย

2.1.2.9 ผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน

ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดจะมีผลข้างเคียงต่าง ๆ กัน เช่น

- ไซโคลสปอริน ทำให้มีขนขึ้นตามหน้าและตัว เหงือกหนาขึ้น พิษต่อไต ไขมันในเลือดสูง กรดยูริกสูง ความดันโลหิตสูง

- ทาโครลิมัส มีพิษต่อไต เบาหวาน มือสั่น ผม่ว่ง คลื่นไส้อาเจียน

- เพรดนิโซโลน ทำให้น้ำหนักขึ้น แผลในกระเพาะอาหาร เบาหวาน ตับอักเสบเรื้อรัง

กระดูกพรุน

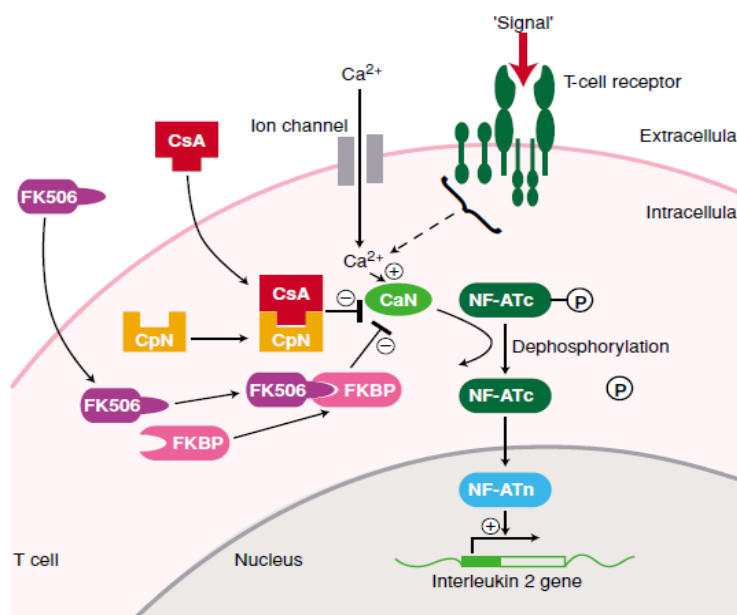
อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องเกิดในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

2.2 ยาทาโครลิมีส

ยาทาโครลิมีสเป็นยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) ในกลุ่ม calcineurin inhibitor ได้มาจากการสังเคราะห์จากเชื้อรา *Streptomyces tsukubaensis* มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย ได้แก่ ตับ ไต หัวใจ โดยใช้ร่วมกับยากดภูมิต้านทานชนิดอื่นๆอีก 2 ชนิดคือ อะซาไทโอพรีน (azathioprine) หรือ ไมโคฟีโนเลต โมฟีติล (mycophenolate mofetil) หรือ ไมโคฟีโนเลต โซเดียม (mycophenolate sodium) และยากอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) และมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคไตอักเสบลูปัส (lupus nephritis) กรณีได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์แล้วผลการตอบสนองของโรคไม่เพียงพอและ/หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาสเตียรอยด์

2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาทาโครลิมีส

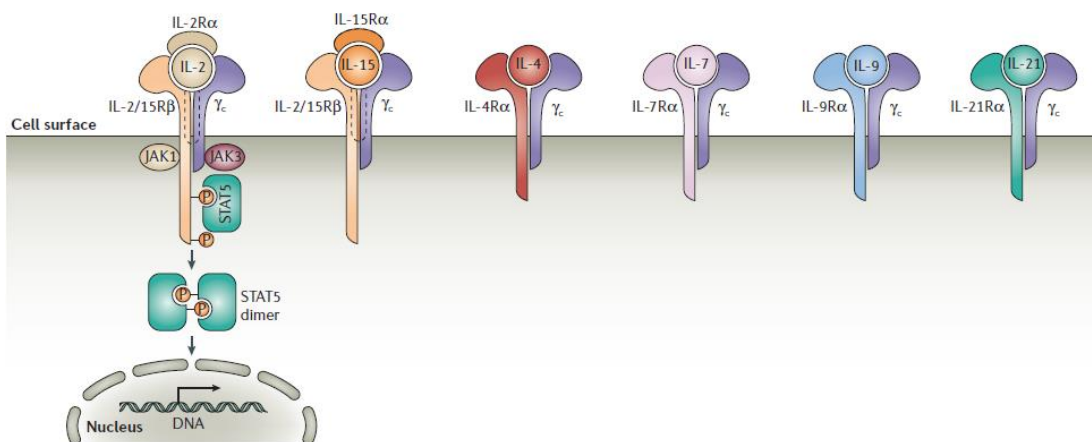
ยาทาโครลิมีสมีผลยับยั้งการตอบสนองของ T-cell ต่ออวัยวะที่ปลูกถ่าย โดยการจับกับ intracellular protein คือ FKBP-12 เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีผลยับยั้งการทำงานของ calcineurin ทำให้ยับยั้งฤทธิ์ในการเป็นเอนไซม์ phosphatase ที่จะกระตุ้นให้เกิดการ dephosphorylation ของ nuclear-factor activated T-cell (NFAT) และการเกิดการขนส่ง NFAT เข้าสู่นิวเคลียสเพื่อไปกระตุ้นการถอดรหัสยีน (transcription) ในการสร้าง interleukin-2 (IL-2) ซึ่งจะช่วยให้การกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ T-cell นอกจากนี้ยาทาโครลิมีสยังมีผลยับยั้งการถอดรหัสของยีนที่จะกลายเป็น IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF และ TNF-alpha ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเริ่มต้นในการกระตุ้น T-cell [35]



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาทาโครลิมีส (FK 506) [35]

(CsA = Cyclosporin A, CaN = calcineurin, CpN = cyclophilin, FKBP = FK506-binding protein, NF-ATc = nuclear factor of activated T-cells, NF-ATn = nuclear factor of activated T-cells)

IL-2 เป็นไซโตไคน์ที่มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มจำนวนของ T-cell โดย IL-2 จะทำปฏิกิริยากับ alpha-chain และ gamma-chain ซึ่งเป็น subunit ของ IL-2 receptor ที่อยู่บนผิวของเซลล์ เกิดการเติมฟอสเฟต (phosphorylation) ของ IL-2 receptor, JAK1 (Janus kinase 1) และ JAK3 (Janus kinase 3) จากนั้น STAT5 (The signal transducer and activator of transcription 5) จะมาเกาะติด IL-2 receptor ที่ถูกเติมฟอสเฟต เกิดการเติมฟอสเฟตให้ STAT5 แล้วเข้าไปในนิวเคลียสเพื่อกระตุ้นให้เกิดวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) สำหรับการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (differentiation) ของ T-cell เพื่อไปทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันต่อไป [36] ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างและการส่งสัญญาณ ของ common cytokine-receptor γ -chain receptor family of receptors ซึ่งเป็น receptors ของ IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 and IL-21 [36]

2.2.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที [37, 38]

การดูดซึม (Absorption)

ทาโครลิมัสเป็นยาที่ละลายน้ำน้อยและถูกดูดซึมได้ไม่สมบูรณ์ มีความผันแปรของอัตราการดูดซึมยาก่อนข้างมาก เนื่องจากอาหารมีผลต่ออัตราและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมโดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันสูง จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมมื้ออาหาร โดยรับประทานก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังมื้ออาหาร 2 – 3 ชั่วโมง ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) เมื่อให้ยาทางการรับประทานเท่ากับร้อยละ 7 – 55 ในเด็ก และร้อยละ 7 - 32 ในผู้ใหญ่ เวลาที่ระดับยาสูงสุด (T_{max}) เท่ากับ 0.5 - 1 ชั่วโมง

การกระจายตัว (Distribution)

ยาจับกับโปรตีนประมาณร้อยละ 99 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินและไกลโคโปรตีน การกระจายตัวของยาระหว่างในเลือดกับพลาสมาขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ระดับฮีมาโตคริต ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ความเข้มข้นของโปรตีนในเลือด เป็นต้น ยามีค่าการกระจายตัวในเด็ก 0.5 - 4.7 ลิตร/กิโลกรัม ในผู้ใหญ่ 0.55 - 2.47 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

ยาถูกเปลี่ยนรูปที่ตับโดยเอนไซม์ในกลุ่ม CYP3A เอนไซม์หลักคือ CYP3A4 และ CYP3A5 ได้เมตาบอไลต์มากกว่า 8 ชนิด โดยเมตาบอไลต์หลักคือ 13-demethyl tacrolimus มีฤทธิ์เพียง 1 ใน

10 ของยาทาโครลิมีส ในขณะที่เมตาบอไลต์ที่พบได้น้อยคือ 31-demethyl tacrolimus มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับยาทาโครลิมีส ส่วนเมตาบอไลต์ชนิดอื่น ๆ ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การขจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ค่าการกำจัดยาของยาที่ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำคือ 0.040, 0.083, 0.053 และ 0.051 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายไต ผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายตับ และผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายหัวใจ ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของยาในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในอาสาสมัครสุขภาพดีคือ 23 - 46 ชั่วโมง ในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต คือ 2.1 - 36 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางอุจจาระประมาณร้อยละ 93 ขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 2.4

2.2.3 รูปแบบของยาทาโครลิมีส

ยาทาโครลิมีสที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในปัจจุบันมี 2 รูปแบบคือ

2.2.3.1 รูปแบบออกฤทธิ์ทันที (Immediate-release)

ยาทาโครลิมีสที่เป็นยาต้นแบบมีชื่อการค้าว่า Prograf® [39] ผลิตโดยบริษัท Astellas Pharma มีทั้งรูปแบบที่เป็นยารับประทาน ซึ่งยาจะถูกบรรจุในแคปซูล มีขนาด 0.5, 1 และ 5 มิลลิกรัม และรูปแบบยาฉีดขนาด 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งผ่านการอนุมัติการขึ้นทะเบียนยาโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 8 เมษายน พ.ศ. 2537 [40] ปัจจุบันเริ่มมีการผลิตยาสามัญ (local made) ออกมาโดยบริษัทอื่น ๆ ภายใต้ชื่อการค้า เช่น Tacrolimus®, Pangraf®, Seegraf® เป็นต้น ทั้งนี้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง

2.2.3.2 รูปแบบออกฤทธิ์นาน (Extended-release) เป็นยาที่มีการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาสำคัญทำให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง แบ่งเป็น 2 ประเภทตามชื่อการค้า คือ

1) Advagraf® [41] ผลิตโดยบริษัท Astellas Pharma ยาทาโครลิมีสรูปแบบนี้ผลิตโดยการนำตัวยาผสมกับ ethylcellulose, hypromellose และ lactose monohydrate เมื่อยาสัมผัสกับน้ำสารดังกล่าวจะเกิดเป็นชั้นเจลรอบ ๆ ตัวยา ยาจึงถูกปลดปล่อยออกมาได้ที่ละน้อย ทำให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น รูปแบบยาเป็นแคปซูลเจลาตินมีขนาดยา 0.5, 1 และ 5 มิลลิกรัม ภายใต้ชื่อการค้า Advagraf®, Prograf XL®, Astagraf XL® และ Graceptor® ซึ่งผ่านการอนุมัติการขึ้นทะเบียนยาโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 [42] กรณีที่เปลี่ยนจาก Prograf® เป็น Advagraf® แนะนำอัตราส่วนของการเปลี่ยนขนาดยาที่ 1 : 1 มิลลิกรัม

2) Envarsus XR® [43] ผลิตโดยบริษัท Veloxis Pharmaceuticals เป็นยาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานที่ผลิตโดยใช้ MeltDose Technology โดยกระบวนการผลิตเริ่มจากการให้ความร้อนแก่นอนุภาคของผงยาจนกระทั่งกลายเป็นสารละลาย จากนั้นนำสารละลายตัวยาสำคัญมาพ่นลงในตัวพา (carrier) หรือที่เรียกว่าเมตริกซ์ (matrix) หลังจากนั้นก็ตัวยาและเมตริกซ์รวมตัวกันกลายเป็น

ของแข็ง จึงนำไปต่อกัดเป็นเม็ดยา [44] การใช้ระบบนำส่งยาแบบนี้จะช่วยเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย ส่วนการมีระบบเมตริกซ์จะช่วยควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้สม่ำเสมอและมีระยะเวลาออกฤทธิ์นานขึ้น ผ่านการอนุมัติการขึ้นทะเบียนยาโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ. 2558 [45]



รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการผลิตยาโดยใช้ MeltDose Technology [44]

ชื่อการค้าของยาในรูปแบบ MeltDose คือ LCP-Tacro® หรือ Envarsus XR® มีขนาด 0.75, 1 และ 4 มิลลิกรัม เนื่องจากยาในรูปแบบนี้มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น การเปลี่ยนจาก Prograf® เป็น LCP-Tacro® แนะนำอัตราส่วนของขนาดยาที่ 1 : 0.7 มิลลิกรัม

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องประกอบไปด้วย การศึกษาด้านความร่วมมือในการใช้ยา การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาด้านผลลัพธ์ทางการรักษาของยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต และการศึกษาแบบอภิวเคราะห์

2.3.1 การศึกษาด้านความร่วมมือในการใช้ยา

จากการทบทวนวรรณกรรมพบรายงานการศึกษาเพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน จำนวน 2 การศึกษา ได้แก่

การศึกษาของ van Boekel และคณะ ในปี พ.ศ. 2556 มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความพึงพอใจและความร่วมมือในการใช้ยาของการเปลี่ยนจากยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีเป็นรูปแบบออกฤทธิ์นานในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต จากการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 75 รายที่รับประทานยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที เมื่อเปลี่ยนยาเป็นรูปแบบออกฤทธิ์นานที่รับประทานวันละ 1 ครั้ง พบว่าการเปลี่ยนรูปแบบยาทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในมิติด้านความสะดวกในการรับประทานยา (convenience) มากขึ้น และจากการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้การรายงานด้วยตนเอง (self-report) พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 79.7 เป็น 94.6 ที่สัปดาห์ที่ 3 หลังจากเปลี่ยนรูปแบบยา ($P < 0.001$) [12]

การศึกษาของ Kuypers และคณะ ในปี พ.ศ. 2556 มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความร่วมมือในการใช้ยาระหว่างการใช้ยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีกับรูปแบบออกฤทธิ์นาน ศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที โดยสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยาแบบเดิมและกลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นาน ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้ electronic monitoring พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นานมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่รับประทานยาต่อเนื่องตลอดการศึกษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์ทันที แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 81.5 และ 71.9, $P=0.0824$) และมีสัดส่วนของผู้ที่รับประทานยาถูกต้องมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 88.2 และ 78.8, $P=0.0009$) [13]

2.3.2 การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Advagraf®

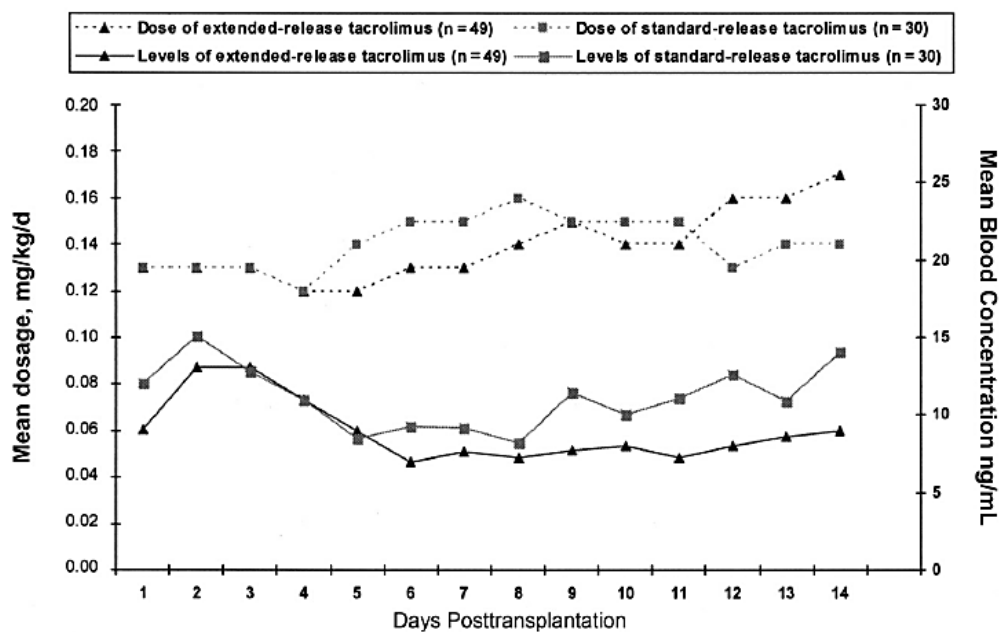
การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Advagraf® เปรียบเทียบกับ Prograf® มีการปริทัศน์อย่างเป็นระบบโดย Staatz และคณะ ในปี พ.ศ. 2558 [14] ซึ่งผลจากการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูล PubMed และ ISI Web of Knowledge โดยใช้คำหลัก “tacrolimus”, “pharmacokinetics” และ “once” พบการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการรายงานค่า AUC_{0-24} จำนวน 37 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 25 การศึกษา ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 10 การศึกษา ผู้ป่วยปลูกถ่ายปอดจำนวน 1 การศึกษา และผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจจำนวน 1 การศึกษา

ผลจากการศึกษาเหล่านี้พบว่า การเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Advagraf® ในอัตราส่วนขนาดยา 1 : 1 มิลลิกรัม ทำให้มีการลดลงของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสหรือค่า AUC_{0-24} ร้อยละ 10 - 30 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 2 การศึกษาที่มีการหาอัตราส่วนของค่า AUC_{0-24} ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® และ Prograf® ที่ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 พบว่าอัตราส่วนของค่า AUC_{0-24} เท่ากับร้อยละ 95 (90.7 - 99.4) และร้อยละ 92.9 (89.8 - 96.0) และอัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสที่ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 เท่ากับร้อยละ 87.2 (82.7 - 91.9) และ 90.9 (87.3 - 94.6) ซึ่งจะเห็นได้ว่าอัตราส่วนของค่า AUC_{0-24}

มีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 อยู่ในช่วงร้อยละ 80 - 125 ซึ่งถือเป็นค่าที่อยู่ในช่วงชีวสมมูล (bioequivalence) สำหรับยาทั่วไป แต่ยังอยู่นอกช่วงร้อยละ 90 - 111.11 สำหรับยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ที่กำหนดโดย European Medicine Agency [46]

สำหรับการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระดับยาสูงสุดและเวลาที่ระดับยาสูงสุด พบว่า Advagraf® มีระดับยาสูงสุดที่ต่ำกว่า Prograf® และมีเวลาที่ระดับยาสูงสุดยาวนานขึ้น อยู่ในช่วง 1.8 - 6 ชั่วโมง ในขณะที่ Prograf® มีเวลาที่ระดับยาสูงสุด 1.0 - 3.3 ชั่วโมง [14]

มี 19 การศึกษาที่หาความสัมพันธ์ระหว่างค่า AUC_{0-24} และความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัส พบว่าค่าสัมประสิทธิ์แห่งการตัดสินใจ (coefficient of determination, r^2) ของ Advagraf® มีค่าอยู่ระหว่าง 0.24 - 0.94 ส่วน Prograf® มีค่าอยู่ระหว่าง 0.58 - 1.0 [14]



รูปที่ 4 แสดงขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสในช่วง 14 วันหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (Advagraf®) และออกฤทธิ์ทันที (Prograf®)

[47]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่เปรียบเทียบความผันแปรภายในตัวบุคคล (intra-patient variability) ในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ หลังจากเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Advagraf® พบว่าความผันแปรของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสมีค่าลดลงจากร้อยละ 14.5

เป็นร้อยละ 11.7 ($P = 0.02$) [48] และค่าความผันแปรของ AUC_{0-24} มีค่าลดลงจากร้อยละ 14.1 เป็นร้อยละ 10.9 ($P = 0.012$) [49] อย่างไรก็ตามมี 1 การศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของความผันแปรภายในบุคคลเมื่อเปลี่ยนรูปแบบยา โดยพบว่าค่าความผันแปรของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีลดลงเพียงเล็กน้อยจากร้อยละ 17.3 เป็นร้อยละ 16.4 ($P = 0.31$) [50]

2.3.3 การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Envarsus XR[®]

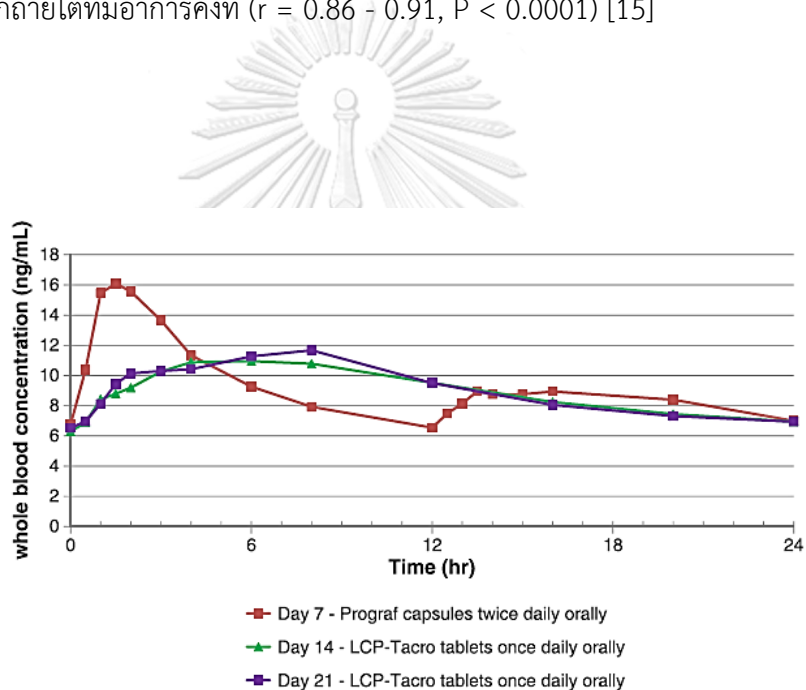
การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Envarsus XR[®] และ Prograf[®] ในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีจำนวน 4 การศึกษา โดยแบ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 2 การศึกษา [23, 28] และผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 2 การศึกษา [15, 29]

เนื่องจากกระบวนการผลิตโดยใช้ MeltDose Technology ทำให้ยา Envarsus XR[®] มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยา Prograf[®] การศึกษาในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกที่เป็นการศึกษาใน phase 2 ขนาดยาเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR[®] เท่ากับ 0.14 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน กลุ่มที่ได้รับ Prograf[®] เท่ากับ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เมื่อรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีให้อยู่ในช่วงการรักษาเดียวกัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR[®] มีค่า AUC_{0-24} เฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Prograf[®] เล็กน้อย คือ 349.31 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร และ 286 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ในวันที่ 7, 319.85 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร และ 255.22 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ในวันที่ 14 หลังจากได้รับยา [28] สำหรับการศึกษาใน phase 3 เมื่อรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีให้อยู่ในช่วงการรักษาเดียวกันคือ 6 – 11 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 30 วันแรก และ 4 – 11 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าขนาดยาเฉลี่ยสะสมตลอดช่วงการศึกษาของกลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR[®] มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ Prograf[®] ร้อยละ 14.3 (1659.5 มิลลิกรัม และ 1935.8 มิลลิกรัม ตามลำดับ) [23]

สำหรับการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ที่ได้รับ Prograf[®] อย่างน้อย 6 เดือน และมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีอยู่ในช่วงการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับ Prograf[®] ต่อในขนาดยาเดิมเป็นเวลา 7 วัน หลังจากนั้นจึงเปลี่ยนรูปแบบยาเป็น Envarsus XR[®] ด้วยอัตราส่วนการเปลี่ยนขนาดยา 1 : 0.7 มิลลิกรัม พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาทาโครลิมีลดลงจาก 17.66 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่ 7 เป็น 12.64 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่ 14 ($p < 0.0001$) และ 13.05 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่ 28 ($p = 0.0001$) ส่งผลให้ความผันผวนของระดับยา (fluctuation) ลดลงจากร้อยละ 127.41 ในวันที่ 7 เป็นร้อยละ 73.24 ในวันที่ 14 ($p < 0.0001$) และร้อยละ 77.04 ในวันที่ 28 ($p < 0.0001$) และเวลาที่ระดับยาสูงสุดยาวนานขึ้นจาก 1.82 ชั่วโมงในวันที่ 7 เป็น 6

ชั่วโมงในวันที่ 14 และ 28 [15] ส่วนอีกหนึ่งการศึกษาเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน - 5 ปี และมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสอยู่ในช่วงการรักษา เมื่อรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสให้อยู่ในช่วง 4 - 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร พบว่ากลุ่มที่เปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Envarsus XR® โดยใช้อัตราส่วนการเปลี่ยนขนาดยาจาก 1 : 0.7 มิลลิกรัม มีค่า AUC_{0-24} และความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสใกล้เคียงกันกับกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ต่อในขนาดยาเดิม [29]

นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างค่า AUC_{0-24} และความเข้มข้นต่ำสุดของ Envarsus XR® อยู่ในระดับดีมาก ทั้งในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก ($r = 0.94, P < 0.0001$) และกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ ($r = 0.86 - 0.91, P < 0.0001$) [15]



รูปที่ 5 แสดงความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสในวันที่ 7, 14 และ 21 ของการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ [15]

2.3.4 การศึกษาด้านผลลัพธ์ทางการรักษาของ Advagraf®

เนื่องจากการศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของ Advagraf® เปรียบเทียบกับ Prograf® ในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตมีการศึกษาจำนวนมาก จึงเลือกเฉพาะการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมซึ่งมีทั้งสิ้น 10 การศึกษา โดยแบ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก

จำนวน 9 การศึกษา และกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 1 การศึกษา ซึ่งแต่ละการศึกษามีการรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสให้อยู่ในช่วงการรักษาที่กำหนด

ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก มีทั้งการศึกษาที่เห็นแนวโน้มการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® และ Prograf® ที่ระยะเวลา 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 7.9 - 19.4 และ 3.8 - 16.1 [16-18] และที่ระยะเวลา 1 ปี เท่ากับ ร้อยละ 10.3 - 17.8 และ 7.5 - 14.9 [17, 18] ตามลำดับ ในขณะที่บางการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Advagraf® มีแนวโน้มการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันต่ำกว่า โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® และ Prograf® ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ เท่ากับ ร้อยละ 13.3 และ 15.3 [27] ที่ระยะเวลา 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 0 - 10.3 และ 10.7 - 16.6 [19-21] ที่ระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 10.0 และ 17.3 [22] ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของไต การรอดชีวิตของผู้ป่วย ตลอดจนค่าการทำงานของไตเมื่อประเมินจากค่า eGFR และ creatinine clearance

สำหรับการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Prograf® อย่างน้อย 12 เดือน มีขนาดยาคงที่อย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา และมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสอยู่ในช่วงการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® ใช้อัตราส่วนการเปลี่ยนขนาดยา 1 : 1 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา Prograf® ได้รับยาต่อในขนาดยาเดิม และรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสให้อยู่ในช่วงการรักษา 3 - 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตลอดระยะเวลา 6 เดือนของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Advagraf® และ Prograf® ไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (ร้อยละ 4.5 และ ร้อยละ 0 ตามลำดับ, $P > 0.05$) ไม่มีการสูญเสียไตที่ปลูกถ่าย (graft loss) ไม่มีการเสียชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไตซึ่งประเมินจาก eGFR ไม่มีความแตกต่างกัน (66.0 ± 13.9 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² และ 67.6 ± 16.6 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² ตามลำดับ, $P > 0.05$) [30]

2.3.5 การศึกษาด้านผลลัพธ์ทางการรักษาของ Envarsus XR®

การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาของยา Envarsus XR® และ Prograf® ที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมีจำนวน 3 การศึกษา โดยแบ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ได้รับ

การปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 2 การศึกษา [23, 24] และกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 1 การศึกษา [29]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 543 ราย เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาของยา Envarsus XR® และ Prograf® โดยมีการปรับขนาดยาเพื่อรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสให้อยู่ในช่วงการรักษาคือ 6 - 11 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 30 วันแรก และ 4 - 11 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าอัตราการเกิดความล้มเหลวจากการรักษา (death, graft failure, biopsy-proven acute rejection, lost to follow-up) ของทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 18.3 และ 19.6 ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน การล้มเหลวของไตที่ปลูกถ่าย การเสียชีวิตของผู้ป่วย และการทำงานของไตซึ่งประเมินด้วยค่า eGFR มีความใกล้เคียงกัน [23] เมื่อมีการติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 24 เดือน พบว่าอัตราการเกิดความล้มเหลวจากการรักษาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 23.1 และ 27.3 ตามลำดับ ส่วนค่าการทำงานของไตซึ่งประเมินจากค่า eGFR ยังคงมีความใกล้เคียงกัน [24]

สำหรับการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วงระยะเวลา 3 เดือน - 5 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ได้รับยา Prograf® ในขนาดคงที่และมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสอยู่ในช่วงการรักษา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR® โดยใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาเดิมร้อยละ 30 และกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ซึ่งได้รับยาต่อในขนาดเดิม มีการรักษาความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสให้อยู่ในช่วง 4 - 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร พบว่าที่ระยะเวลา 12 เดือน อัตราการเกิดความล้มเหลวจากการรักษา (death, graft loss, biopsy-proven acute rejection, lost to follow-up) ของทั้งสองกลุ่มมีค่าเท่ากันคือร้อยละ 2.5 และค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างกัน [29]

แม้ว่าการศึกษาของ Envarsus XR® เปรียบเทียบกับ Prograf® ยังมีข้อมูลการศึกษาไม่มากนัก อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาข้างต้นพบว่าการใช้ Envarsus XR® ในขนาดยาที่ต่ำกว่า Prograf® ร้อยละ 30 มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาใกล้เคียงกับการใช้ยา Prograf® ทั้งในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก และผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

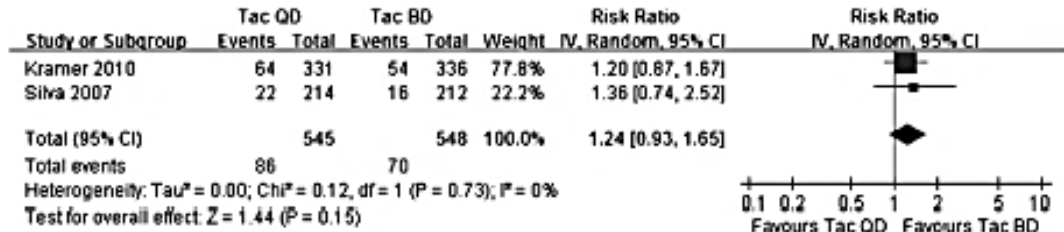
2.3.6 การศึกษาแบบอภิวเคราะห์

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ที่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและออกฤทธิ์ทันที จำนวน 1 การศึกษา โดย Ho และคณะ [25] ได้รวบรวมการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม และการศึกษาโดยการสังเกต (observational studies) ที่ได้รับการตีพิมพ์จนถึงปี พ.ศ. 2554 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาคือ เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหรือการศึกษาโดยการสังเกต

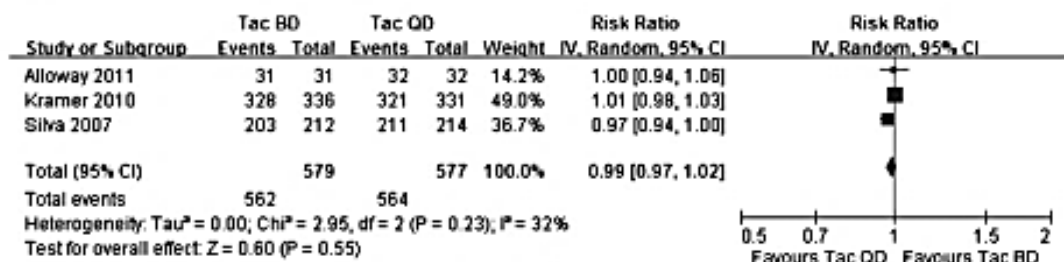
ที่มีการเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานกับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษาคือ การศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ 2 ชนิดร่วมกัน การศึกษาในสัตว์ทดลอง การศึกษาที่มีเฉพาะผลลัพธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาที่เป็นกรายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series)

การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมีทั้งสิ้น 6 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาที่ใช้ Advagraf® จำนวน 5 การศึกษา [17, 18, 20, 26, 27] และ Envarsus XR® จำนวน 1 การศึกษา [28] ซึ่งในจำนวนนี้มี 2 การศึกษาที่มีเฉพาะบทคัดย่อจากงานประชุมวิชาการ [26, 28] การวิเคราะห์ของการศึกษานี้มีการประเมินผลลัพธ์ทางการรักษา ได้แก่ การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ การรอดชีวิตของผู้ป่วย การรอดของไต และค่าการทำงานของไตที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน ที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน (RR 1.18, 95% CI 0.82 - 1.68 และ RR 1.24, 95% CI 0.93 - 1.65 ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของไตที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน (RR 1.01, 95% CI 0.97 - 1.04 และ RR 0.99, 95% CI 0.97 - 1.02) กลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์ทันทีมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าที่ระยะเวลา 6 เดือน (RR 1.03, 95% CI 1.01 - 1.06) แต่ไม่พบความแตกต่างที่ระยะเวลา 12 เดือน (RR 0.99, 95% CI 0.97 - 1.02) ค่าการทำงานของไตเมื่อพิจารณาจากค่า eGFR หรือ creatinine clearance แสดงด้วยค่าเฉลี่ยที่ปรับมาตรฐาน (standardized mean difference, SMD) ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นานมีค่าการทำงานของไตสูงกว่าที่ระยะเวลา 6 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างนี้ที่ระยะเวลา 12 เดือน (SMD - 0.17, 95% CI -0.28 to - 0.06) และ SMD - 0.03, 95% CI -0.16 to 0.10 ตามลำดับ)

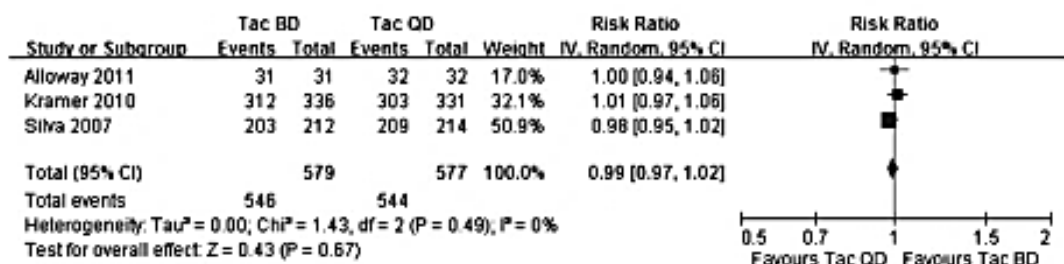
1. Biopsy proven acute rejection at 12 months



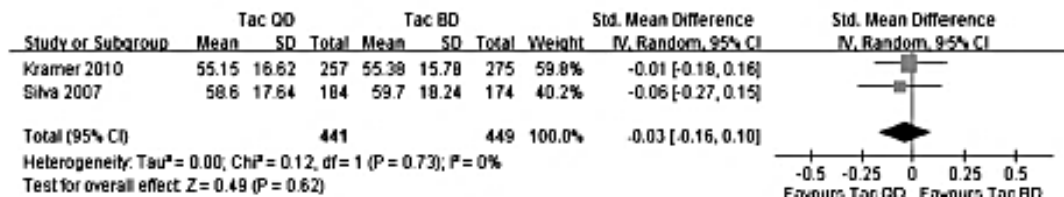
2. Patient survival at 12 months



3. Graft survival at 12 months



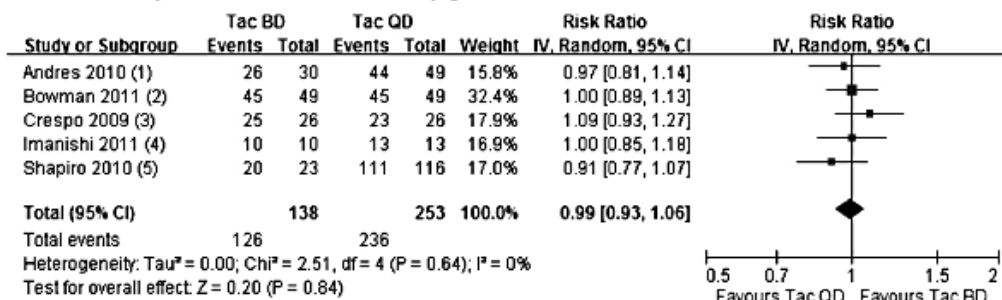
4. Renal function at 12 months



รูปที่ 6 Forest plot แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ระยะเวลา 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (TAC OD) และออกฤทธิ์ทันที (TAC BD)

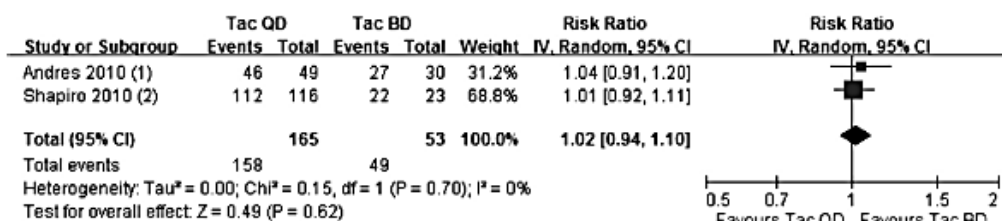
ส่วนผลจากการอภิเคราะห์ของการศึกษาโดยการสังเกต (observational study) จำนวน 5 การศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานและออกฤทธิ์ทันที ไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน และการรอดชีวิตของผู้ป่วย

1. Free of rejection at the end of study period



- (1) at mean follow up period of 3.5 months
 (2) at mean follow up period of 672 months
 (3) at mean follow up period of 6 months
 (4) at mean follow up period of 3 months
 (5) at mean follow up period of 12 months

2. Patient survival at the end of study period



- (1) at mean follow up period of 3.5 months
 (2) at mean follow up period of 12 months

CHULALONGKORN UNIVERSITY

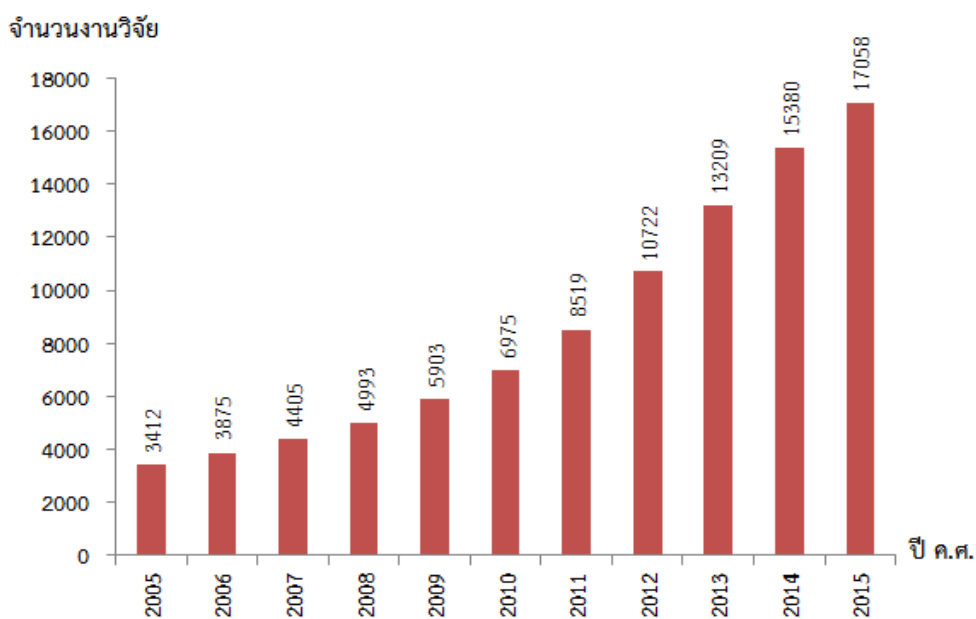
รูปที่ 7 Forest plot แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาของการศึกษาโดยการสังเกตที่ระยะเวลา 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (TAC OD) และออกฤทธิ์ทันที (TAC BD)

2.4 การอภิเคราะห์

การอภิเคราะห์ (meta-analysis) เป็นวิธีการทางสถิติที่ใช้การสังเคราะห์ผลการวิจัยเชิงปริมาณหลาย ๆ เรื่อง ที่ศึกษาปัญหาการวิจัยเรื่องเดียวกัน โดยไม่ต้องมีการศึกษาข้อมูลเดิมของงานวิจัย แต่ใช้ผลการวิจัยและรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัยทั้งหมดเป็นข้อมูล ใช้งานวิจัยแต่ละเรื่องเป็นหน่วยการวิเคราะห์และมีเป้าหมายในการสังเคราะห์สรุปผลการวิจัยทั้งหมดเพื่อตอบปัญหาการวิจัย [51] การอภิเคราะห์เป็นวิธีการที่มีการใช้ทั่วไปในการปริทัศน์อย่างเป็นระบบ (systematic

reviews) ซึ่งเป็นการทบทวนหลักฐานทางการแพทย์โดยใช้ข้อมูลจากนิพนธ์ต้นฉบับ โดยเฉพาะการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

ปัจจุบันจำนวนงานวิจัยแบบอภิวเคราะห์ที่ได้รับการตีพิมพ์มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยข้อมูลที่ได้จากการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed โดยใช้คำหลัก (keyword) “meta-analysis” มีงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2005 จำนวน 3,412 ฉบับ ในปี ค.ศ. 2010 จำนวน 6,975 ฉบับ และในปี ค.ศ. 2015 มีงานวิจัยทั้งสิ้น 17,058 ฉบับ



รูปที่ 8 แสดงจำนวนงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์จากการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed โดยใช้คำหลัก “meta-analysis” ในการสืบค้น

2.4.1 ขั้นตอนของการอภิวเคราะห์ [52, 53]

การอภิวเคราะห์มีขั้นตอนที่คล้ายคลึงกับงานวิจัยโดยทั่วไป คือ มีการตั้งคำถามหรือกำหนดปัญหา กำหนดวัตถุประสงค์ของการศึกษา รวบรวมข้อมูลจากการศึกษา ใช้สถิติในการรวมผลลัพธ์ของงานวิจัย การวิเคราะห์ผลการศึกษา การอภิปรายและสรุปผลการศึกษา โดยมีรายละเอียดของขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

2.4.1.1 การตั้งคำถามการวิจัย (formulate study question)

- การตั้งคำถามหรือปัญหาที่ต้องการหาคำตอบ เริ่มต้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาปัญหาวิจัยเดียวกันหรือเป็นประชากรในการสังเคราะห์งานวิจัย กำหนดประเด็นปัญหาวิจัย และ

วัตถุประสงค์ที่ชัดเจนว่าต้องการตอบคำถามเกี่ยวกับเรื่องใด ซึ่งจะนำไปกำหนดเกณฑ์ต่างๆ ในการคัดเลือกงานวิจัยต่อไป

- **กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย** โดยการกำหนดลักษณะของประชากร สิ่งแทรกแซง (intervention) ที่ให้ในการศึกษา เช่น ชนิดของยา การรักษา การให้ความรู้ผู้ป่วย เป็นต้น กลุ่มที่ต้องการเปรียบเทียบ (comparators) ผลลัพธ์ที่ต้องการวัดในการศึกษา รูปแบบการศึกษา ตลอดจนคุณภาพของงานวิจัย

2.4.1.2 การสืบค้นข้อมูลจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ (data sources and searches)

กำหนดคำหลักที่ใช้ในการสืบค้นซึ่งมักอ้างอิงตามหลักของ PICOS ได้แก่ ผู้เข้าร่วมงานวิจัย (participants) สิ่งแทรกแซง (interventions) กลุ่มเปรียบเทียบ (comparators) ผลลัพธ์ (outcomes) และรูปแบบการศึกษา (study design) โดยพยายามสืบค้นจากฐานข้อมูลหลาย ๆ แหล่ง เพื่อให้ครอบคลุมงานวิจัยทั้งหมด โดยแหล่งข้อมูลสำหรับสืบค้นงานวิจัย ได้แก่

1) ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ที่นิยมใช้ ได้แก่

- PubMed เป็นฐานข้อมูลที่รวบรวมบทความในวารสารทางการแพทย์ และสาขาที่เกี่ยวข้องไว้มากกว่า 21 ล้านเรื่อง จาก MEDLINE วารสารทางวิทยาศาสตร์ชีวรูป ตลอดจนหนังสือออนไลน์ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 จนถึงปัจจุบัน

- EMBASE เป็นฐานข้อมูลที่รวบรวมงานวิจัยทางด้านชีวการแพทย์ งานวิจัยทางเภสัชกรรม เภสัชวิทยาและพิษวิทยา ประกอบด้วยงานวิจัยที่ตีพิมพ์ทั่วโลกจากวารสารมากกว่า 8,500 ฉบับ

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Register (CENTRAL) เป็นฐานข้อมูลบรรณานุกรมสิ่งพิมพ์รายงานการทดลองทางคลินิก (Clinical Trials) จากแหล่งต่างๆ เช่น MEDLINE, EMBASE และแหล่งอื่น ๆ ที่ตีพิมพ์และไม่มีตีพิมพ์ รวบรวมและดูแลข้อมูลโดย The Cochrane Collaboration ซึ่งเป็นองค์กรอิสระระหว่างประเทศ ทำหน้าที่เป็นสื่อกลางในการให้ข้อมูลด้านการแพทย์และสาธารณสุขที่ถูกต้อง จัดเป็นแหล่งข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกที่สมบูรณ์ที่สุดที่มีอยู่ในปัจจุบัน

2) **การศึกษาที่มีได้ตีพิมพ์** อาจสืบค้นข้อมูลการศึกษาเหล่านี้โดยการติดต่อผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น ๆ ซึ่งจะมีการรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องไว้เป็นจำนวนมาก หรือสอบถามถึงผู้ที่ทำงานวิจัยเรื่องดังกล่าว และผลที่ได้จากการศึกษาเป็นอย่างไร

3) **การค้นหาเองด้วยมือ (hand searching)** โดยการค้นคว้าจากวารสารที่เกี่ยวข้องหรือจากรายงานการประชุมต่าง ๆ

4) **การค้นหาคitationการศึกษารวมจากเอกสารอ้างอิง (reference lists)** ของการศึกษาปฐมภูมิอื่น ๆ โดยเฉพาะในกรณีที่มีการศึกษาเพื่อตอบคำถามดังกล่าวมีจำนวนน้อย

5) ข้อมูลงานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา โดยสืบค้นจากงานวิจัยทางคลินิกที่ลงทะเบียนไว้ในฐานข้อมูลสาธารณะ

2.4.1.3 คัดเลือกงานวิจัย (study selection)

การสืบค้นงานวิจัยจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ เพื่อให้ครอบคลุมงานวิจัยทั้งหมด ทำให้ได้งานวิจัยจำนวนมาก จึงต้องมีการคัดเลือกเพื่อให้ได้งานวิจัยที่สามารถนำมาวิเคราะห์เพื่อตอบปัญหาการวิจัยได้ การคัดเลือกงานวิจัยนับเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากและควรกระทำอย่างรอบคอบ จึงควรมีผู้คัดเลือกงานวิจัยมากกว่า 1 คน เพื่อร่วมกันพิจารณาคัดเลือกและบันทึกเหตุผลในการคัดเลือกงานวิจัยเข้าหรือออกอย่างเป็นอิสระต่อกัน นอกจากนี้ควรมีการกำหนดกฎเกณฑ์ในการตัดสินใจกรณีที่มีความเห็นในการคัดเลือกงานวิจัยไม่ตรงกัน เช่น ผู้คัดเลือกงานวิจัยอภิปรายและตัดสินใจร่วมกัน หรือให้ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่นมาร่วมตัดสินใจ

2.4.1.4 การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพของงานวิจัย (data extraction and quality assessment)

- **การสกัดข้อมูล** เป็นการดึงข้อมูลที่สำคัญ ๆ ของงานวิจัย เพื่อดูผลลัพธ์หรือข้อสรุปทั้งส่วนที่เหมือนกันและส่วนที่มีความแตกต่างกันหรือขัดแย้งกัน กรณีที่งานวิจัยผ่านการคัดเลือกเข้ามาแล้วแต่พบว่าไม่มีข้อมูลบางส่วนขาดหรือหายไป อาจต้องติดต่อกับผู้เขียนเพื่อให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติม

- **การประเมินคุณภาพของงานวิจัย** เครื่องมือที่เป็นสากลและได้รับการยอมรับในการประเมินงานวิจัยที่เป็นการทดลองทางคลินิก คือ JADAD score [54] โดยใช้การประเมินผล 3 ส่วน ได้แก่ การสุ่มแบ่งกลุ่ม (randomization) การปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย (double blind) และการถอนตัวหรือออกจากการวิจัยก่อนการวิจัยสิ้นสุด (withdrawal and dropouts) โดยมีเกณฑ์การให้คะแนนดังนี้

การสุ่มแบ่งกลุ่ม (2 คะแนน)

ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการสุ่มแบ่งกลุ่ม และ

ให้เพิ่ม 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการสุ่มแบ่งกลุ่มอย่างเหมาะสม เช่น

ใช้ตารางเลขสุ่ม ใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่ม

ห้กลับ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการสุ่มแบ่งกลุ่มด้วยวิธีการที่ไม่เหมาะสม เช่น แบ่งกลุ่มตามวันเกิดของผู้เข้าร่วมวิจัย แบ่งกลุ่มตามเลขประจำตัวผู้ป่วย

การปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ (2 คะแนน)

ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ และ

ให้เพิ่ม 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการอธิบายวิธีการปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ และเป็นวิธีการที่เหมาะสม เช่น การใช้ยาหลอก (placebo)

ห้กลับ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยาที่มีรูปแบบไม่เหมือนกัน
การถอนตัวหรือออกจากกรวิจัยก่อนการวิจัยสิ้นสุด (1 คะแนน)

ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่บอกเหตุผลและจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ออกจากกรวิจัยก่อนการวิจัยสิ้นสุด

คะแนนที่ได้จากการประเมินคุณภาพงานวิจัยจะมีตั้งแต่ 0 - 5 คะแนน งานวิจัยที่ได้คะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป จะถือว่างานวิจัยนั้นมีคุณภาพดี (good quality) [55]

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยอีกอย่างหนึ่ง คือ การประเมินความเสี่ยงของอคติ (risk of bias) โดยเป็นการประเมินขั้นตอนและวิธีการในการดำเนินการวิจัยนั้น ๆ ว่ามีอคติหรือไม่ ทั้งนี้ในการประเมินควรมีการปกปิดชื่อผู้ทำการวิจัย รวมถึงชื่อวารสารที่งานวิจัยนั้นได้รับการตีพิมพ์ เพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้นในการประเมิน โดยเครื่องมือที่นิยมใช้ คือ Cochrane risk of bias tool [56] ประกอบไปด้วยการประเมินความเสี่ยงของอคติทั้งสิ้น 6 ประเภท ได้แก่

1) อคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเพื่อได้รับสิ่งทดลอง (selection bias) ได้แก่ การจัดลำดับการสุ่ม (random sequence generation) การปกปิดผู้ที่จัดสรรเข้ากลุ่ม (allocation concealment)

2) อคติที่เกิดจากความไม่เท่าเทียมกันในการได้รับการดูแลระหว่างทำการวิจัย (performance bias) ได้แก่ การปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย (blinding of participants and personnel)

3) อคติจากการประเมินผล (detection bias) ได้แก่ การปกปิดในการประเมินผลลัพธ์ (blinding outcome assessment)

4) อคติจากการขาดหายไปของกลุ่มตัวอย่าง (attrition bias) ได้แก่ ความไม่ครบถ้วนของข้อมูลจากการศึกษา (incomplete outcome data)

5) อคติในการรายงานผล (reporting bias) ได้แก่ การเลือกรายงานผลลัพธ์ (selective reporting)

6) อคติในด้านอื่น ๆ (other bias) เช่น การได้รับยาหรือการรักษาก่อนการสุ่มแบ่งกลุ่ม (pre-randomization) ที่อาจมีผลเพิ่มหรือลดผลการรักษา การได้รับสูตรยาที่ไม่เหมาะสม ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับยาอื่นร่วมหลายชนิดที่อาจส่งผลกระทบต่อยาที่ทำการศึกษา เครื่องมือในการตรวจวัดมีความไวต่ำ เป็นต้น

ทั้งนี้ในแต่ละมิติจะมีการประเมินผลเป็น “high risk”, “low risk” และ “unclear risk”

2.4.1.5 การสังเคราะห์ข้อมูลและวิเคราะห์ทางสถิติ (data synthesis and statistical analysis)

ประกอบไปด้วย การทดสอบภาวะวิวิธพันธ์ การรวมผลการศึกษาและประเมินอคติในการตีพิมพ์

1) การทดสอบภาวะวิวิธพันธ์ (heterogeneity)

เป็นการตรวจสอบว่าผลที่ได้จากแต่ละงานวิจัยที่จะนำมารวมกันนั้นมีความแตกต่างกันหรือไม่ ภาวะวิวิธพันธ์แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ภาวะวิวิธพันธ์เชิงคลินิกและภาวะวิวิธพันธ์เชิงสถิติ

ภาวะวิวิธพันธ์เชิงคลินิก (clinical heterogeneity) [56] คือ การที่ผู้วิจัยใช้ความรู้ในทางคลินิกในการประเมินความผันแปรระหว่างการศึกษานำมาวิเคราะห์ในด้านของผู้เข้าร่วมการวิจัย สิ่งแทรกแซง และผลลัพธ์ของการศึกษาว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ มากน้อยเพียงใด และสามารถนำผลของแต่ละงานวิจัยมารวมกันได้หรือไม่

ภาวะวิวิธพันธ์เชิงสถิติ (statistics heterogeneity) [52, 57, 58] คือ การใช้วิธีการทางสถิติในการทดสอบภาวะวิวิธพันธ์ ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้โดยทั่วไปในการอภิวิเคราะห์ สถิติที่ใช้มีดังนี้

- **Chi-square (χ^2) หรือ Cochran's Q test** เนื่องจากการทดสอบทางสถิติเพื่อหาภาวะวิวิธพันธ์มักจะมีกำลังทดสอบไม่สูงนักจึงนิยมกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ระดับสูงกว่าปกติ นั่นคือต้องมีค่า $p > 0.1$ จึงจะถือว่ามีความเป็นเอกพันธ์ (homogeneity) หากผลเป็นไปในทางตรงกันข้าม แสดงว่าผลที่ได้จากงานวิจัยมีความแตกต่างกัน ซึ่งจำเป็นต้องหาคำตอบว่าปัจจัยใดน่าจะเป็นเหตุที่อธิบายความแตกต่างระหว่างงานวิจัยนั้น ๆ ค่า Q test จะบอกได้เพียงว่าการศึกษานี้มีความเป็นเอกพันธ์หรือไม่ แต่ไม่สามารถบอกระดับของความแปรผันของการศึกษาได้

- **I^2 statistic** เป็นการทดสอบหาค่าที่บ่งชี้ว่าความแปรผัน (variation) ในการวิเคราะห์รวม นั้น เกิดจากความแปรปรวนระหว่างงานวิจัยมากน้อยเพียงใด โดยค่า I^2 จะแสดงในรูปของร้อยละ มีค่าตั้งแต่ 0% ถึง 100% โดย $I^2 = 0\%$ หมายถึง ไม่มีความแปรปรวนระหว่างการศึกษา ความแปรปรวนที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากความแปรปรวนภายในงานวิจัยเพียงอย่างเดียว กล่าวคือ ไม่มีความแตกต่างของผลจากงานวิจัย $I^2 = 50\%$ หมายถึง มีความแปรปรวนระหว่างการศึกษาถึงครึ่งหนึ่งของความแปรปรวนทั้งหมด หาก I^2 มีค่ามากแสดงว่าความแตกต่างของผลจากงานวิจัยจะมากด้วย การแปลผลของค่า I^2 อ้างอิงตามเกณฑ์ของ Cochrane Collaboration [58] แสดงดังในตารางที่ 1

ค่า I ²	การแปลผล
0% - 40%	ความแตกต่างของผลจากงานวิจัยที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
30% - 60%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับปานกลาง
50% - 90%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับมาก
75% - 100%	พิจารณาได้ว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอย่างชัดเจน

ตารางที่ 1 แสดงการแปลผลของค่า I² ตามเกณฑ์ของ Cochrane collaboration [58]

นอกจากวิธีการทางสถิติแล้ว ยังสามารถใช้ forest plot ในการดูแนวโน้มการกระจายตัวของผลการศึกษาจากแต่ละงานวิจัย ซึ่งช่วยให้เห็นรูปความคล้ายคลึงกันหรือความแตกต่างของผลการวิจัยที่นำเข้ามาในการอภิวิเคราะห์ และบอกได้ว่างานวิจัยใดที่แตกต่างไปจากงานวิจัยอื่นอย่างชัดเจน [59] ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไป

2) การรวมผลการศึกษา (statistical pooling) [60]

ในการรวบรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน อันดับแรกต้องเลือกพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการแสดงผลลัพธ์สุทธิที่ได้จากการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยสถิติที่ใช้วิเคราะห์ขึ้นอยู่กับชนิดของข้อมูล หากเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) เช่น การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ระดับน้ำตาลในเลือด พารามิเตอร์ที่ใช้แสดงผลเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ได้แก่ mean difference กรณีเป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม (binary data) เช่น การตายหรือไม่ตาย การตอบสนองหรือไม่ตอบสนอง การเกิดหรือไม่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา พารามิเตอร์ที่ใช้คือ relative risk (RR), absolute risk reduction (ARR), risk difference (RD) และ odds ratio (OR) ทั้งนี้แบบจำลองทางสถิติที่ใช้มี 2 แบบ ดังนี้ [60]

1) Fixed effects model เป็นแบบจำลองทางสถิติที่ใช้ในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน เมื่อการทดสอบทางสถิติพบว่า ผลการวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยใน fixed effects model มีข้อสมมติฐานว่างานวิจัยที่นำมารวมกันมีผลการรักษา (treatment effect) ที่แท้จริงเป็นค่าเดียวกัน และความแตกต่างระหว่างผลการวิจัยมีสาเหตุจากความผิดพลาดแบบสุ่มภายในงานวิจัยเอง ซึ่งจัดเป็นความแปรปรวนภายในงานวิจัย (within-study variation) จะไม่ถูกนำมาพิจารณาในขั้นตอนการสังเคราะห์ข้อมูล

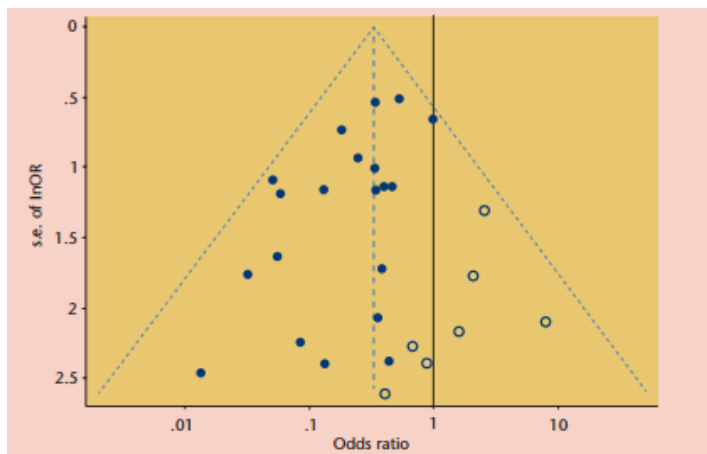
2) Random effects model เป็นแบบจำลองทางสถิติที่ใช้ในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน เมื่อการทดสอบทางสถิติพบว่า ผลการวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่สามารถบอกได้ว่าความแตกต่างนั้นมีสาเหตุจากปัจจัยใด โดยมีสมมติฐานว่างานวิจัย

ที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างที่สุ่มมาจากประชากรที่แตกต่างกัน โดยค่าผลการรักษา (treatment effect) ที่แตกต่างกัน มาทั้งจากความแปรปรวนภายในงานวิจัย และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย (between-study variation)

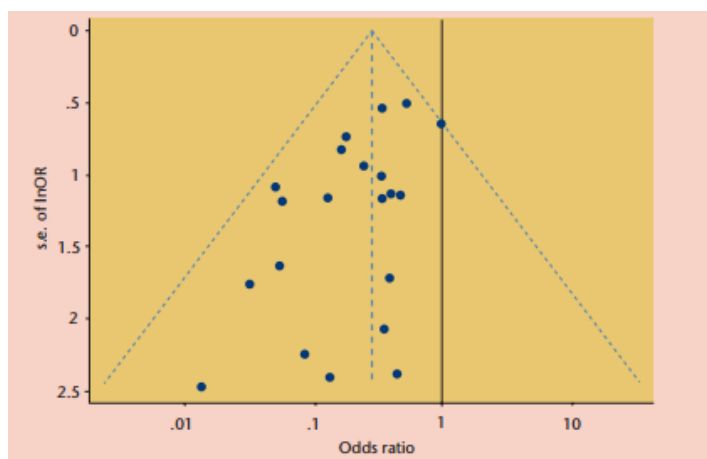
โดยทั่วไปผลที่ได้จากการใช้ fixed effects model และ random effects model จะให้ค่าประมาณแบบจุด (point estimate) ใกล้เคียงกัน แต่ random effects model จะให้ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) กว้างกว่า เนื่องจากการรวมความแปรปรวนระหว่างงานวิจัยเข้าไป

3) การประเมินอคติในการตีพิมพ์ (publication bias) [52]

อคติในการตีพิมพ์คือความโน้มเอียงที่ผู้ทำวิจัยหรือบรรณาธิการจะตีพิมพ์ผลงานวิจัยที่ได้ผลลัพธ์ที่ดีหรือเป็นไปตามสมมติฐานเท่านั้น ผลที่ตามมาก็คือ การสรุปความสำคัญทางสถิติและทางคลินิกของการรักษาที่ไม่ถูกต้อง วิธีที่นิยมนำมาใช้เพื่อประเมินความลำเอียงของการตีพิมพ์คือ funnel plot ซึ่งเป็น scattergram แสดงความสัมพันธ์ของขนาดตัวอย่างหรือค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) ของการศึกษา กับผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษานั้น ๆ แกนตั้งกลางคือผลลัพธ์ที่ได้จากการทำอภिवิเคราะห์ ดังนั้นการศึกษานขนาดใหญ่ย่อมมีผลลัพธ์ใกล้เคียงกับแกนตั้งกลาง ส่วนผลลัพธ์ที่ได้จากงานวิจัยขนาดเล็กก็ควรจะมีการกระจายรอบ ๆ แกนตั้งกลางเท่า ๆ กัน กราฟที่ได้จะมีลักษณะสมมาตรคล้ายกับรูปกรวยคว่ำ ลักษณะของ funnel plot แสดงดังในรูปที่ 9



ตัวอย่าง funnel plot ที่มีลักษณะสมมาตร (symmetric funnel plot)



ตัวอย่าง funnel plot ที่มีลักษณะไม่สมมาตร (asymmetric funnel plot)

รูปที่ 9 แสดงลักษณะของ funnel plot [61]

นอกจากนี้ในการอภิวิเคราะห์อาจมีการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติม ดังนี้

- **การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis)** [52] การทดลองทางคลินิกบางอย่างพบว่าไม่พบความแตกต่างของการรักษา แต่เมื่อวิเคราะห์แบ่งกลุ่มย่อยตามปัจจัยบางอย่าง เช่น อายุ ค่าดัชนีมวลกาย แล้วพบว่าในบางกลุ่มย่อยนั้นพบว่าการรักษามีผลดีหรือผลเสียที่มีนัยสำคัญ เนื่องจากกลุ่มย่อยย่อยมีจำนวนผู้ร่วมวิจัยน้อยกว่าการศึกษาทั้งหมด การอภิวิเคราะห์จึงทำให้มีข้อมูล

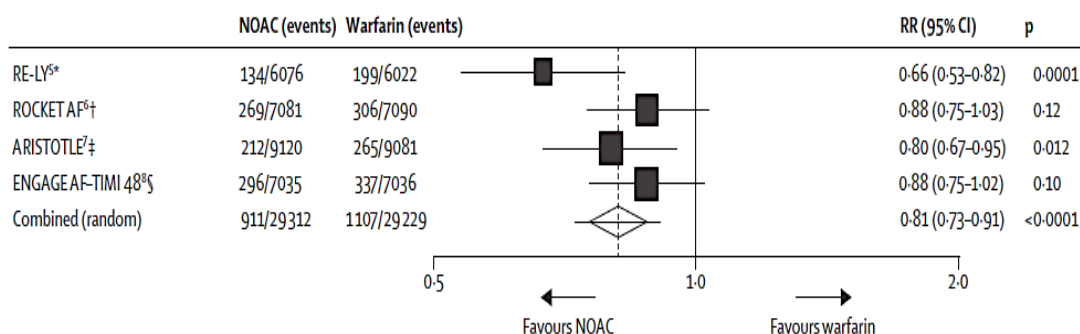
มากพอที่จะจำแนกกลุ่มย่อย และรวมข้อมูลเฉพาะในกลุ่มย่อยเพื่อทำการวิเคราะห์รวม เพื่อให้ได้ข้อสรุปของผลในกลุ่มย่อยที่แน่ชัดยิ่งขึ้น

- **การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)** [52] เป็นการตรวจสอบว่าผลรวมที่ได้จากการอภิเคราะห์มีความมั่นคง (robust) มากน้อยเพียงใด ในกรณีที่พบว่าบางรายงานได้ผลต่างจากรายงาน อื่น ๆ อย่างมาก หรือมีรายงานที่มีขนาดใหญ่กว่ารายงานที่เหลือทั้งหมด หรือรายงานที่มีคุณภาพของงานวิจัยต่ำ อาจทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยตัดข้อมูลเฉพาะรายงานที่น่าสงสัยออก จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลใหม่และเปรียบเทียบผลที่ได้จากการวิเคราะห์ใหม่กับผลที่ได้ในตอนแรกว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ วิธีการนี้จะบอกได้ว่าข้อสรุปที่ได้มีความมั่นคงเพียงใด

2.4.1.6. การวิเคราะห์ข้อมูลและแปลผลการศึกษา (data analysis and interpretation)

ประกอบไปด้วย การวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผลการศึกษา จากนั้นจึงสรุปและอภิปรายผลการศึกษา

1) **การวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผลการศึกษา** คือการนำข้อมูลค่าพารามิเตอร์ของทุกการศึกษามาวิเคราะห์ข้อมูลรวม แล้วนำเสนอผลการวิเคราะห์เป็นกราฟที่เรียกว่า forest plot [62] แกนนอนแสดงค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการเปรียบเทียบซึ่งอาจเป็นค่า odds ratio (OR), relative risk (RR) หรือความต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) ขึ้นอยู่กับชนิดของข้อมูล เส้นในแนวตั้งเรียกว่า “line of no effect” เป็นเส้นที่แสดงค่า $OR = 1$ หรือ $RR = 1$ หรือ ความต่างของค่าเฉลี่ย $= 0$ แสดงผลการรักษาเป็นจุดสี่เหลี่ยมที่บออยู่ตรงกลางช่วงความเชื่อมั่น 95% ซึ่งแสดงเป็นเส้นตรงในแนวนอน ผลจากการทดลองขนาดเล็กจะมีจุดสี่เหลี่ยมขนาดเล็ก ส่วนผลจากการทดลองขนาดใหญ่จะมีจุดสี่เหลี่ยมขนาดใหญ่ ซึ่งแสดงถึงค่าถ่วงน้ำหนักโดยให้น้ำหนักของการทดลองทางคลินิกที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมากกว่าการทดลองทางคลินิกที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยน้อย ในบรรทัดสุดท้ายจะเป็นผลรวม (pooled results) ของทุกการศึกษาแสดงเป็นสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัด แสดงตัวอย่างของ forest plot ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 ตัวอย่าง forest plot แสดง relative risk ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จากการใช้ยาต้านการแข็งเลือดกลุ่มใหม่ (novel oral anticoagulants, NOACs) เปรียบเทียบกับการใช้ยาว่าร์ฟาริน [63]

2) สรุปและอภิปรายผลการศึกษา พิจารณาข้อจำกัดของงานวิจัย อคติที่พบในงานวิจัย จุดแข็งของงานวิจัย การนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ คำแนะนำสำหรับงานวิจัยที่จะมีการศึกษาต่อในภายหน้า

2.4.2 การรายงานผลของการอภิวิเคราะห์

การรายงานผลของการปริทัศน์อย่างเป็นระบบและการอภิวิเคราะห์ ตามแนวทางของ PRISMA statement [64, 65] ได้แนะนำส่วนประกอบในการรายงานผล ดังนี้

2.4.2.1 หัวข้อ (title) มีวลีที่ระบุว่ารายงานนี้เป็นการปริทัศน์อย่างเป็นระบบ หรือ การอภิวิเคราะห์ หรือ ทั้งสองอย่าง

2.4.2.2 บทคัดย่อ (abstract) ซึ่งประกอบด้วย ความเป็นมาของการวิจัย (Background) วัตถุประสงค์ (objective) แหล่งที่มาของข้อมูล (data sources) การคัดเลือกงานวิจัย (study selection) ผู้เข้าร่วมการวิจัย (participants) สิ่งแทรกแซง (interventions) วิธีการประเมินและสังเคราะห์งานวิจัย (study appraisal and synthetic methods) ผลการศึกษา (results) ข้อจำกัด (limitations) และ ข้อสรุป (conclusions)

2.4.2.3 บทนำ (introduction) ประกอบไปด้วย

1) ที่มาของปัญหาการวิจัย (rationale) บรรยายเหตุผลของการทำปริทัศน์ในบริบทของความรู้ในปัจจุบัน

2) วัตถุประสงค์ (objectives) ระบุปัญหาที่ต้องการจะตอบอย่างชัดเจน จะประเมินยาหรือการรักษาในประชากรกลุ่มใด เปรียบเทียบกับอะไร วัดผลดีผลเสียแบบใด ด้วยการทดลองแบบใด

2.4.2.4 วิธีการดำเนินการวิจัย (methods)

1) ระเบียบการและการลงทะเบียน (protocol and registration) ระบุว่าได้มีการเขียนเกณฑ์วิธีปริทัศน์หรือไม่ และจะสามารถค้นหาอ่านได้หรือไม่ จากแหล่งใด หรือได้ลงทะเบียนไว้ที่ใด พร้อมรายละเอียด และเลขทะเบียน

2) เกณฑ์คัดเลือกที่มีคุณสมบัติเหมาะสม (eligibility criteria) ระบุเกณฑ์การคัดสรรงานกรรม เข้าสู่กระบวนการปริทัศน์ ลักษณะของรายงาน พร้อมทั้งเหตุผล

3) แหล่งข้อมูล (information source) บรรยายแหล่งข้อมูลที่สืบค้นทั้งหมด (เช่น ใช้ฐานข้อมูลใดระหว่างปีใดถึงปีใด ติดต่อกับผู้ทำการวิจัยเพื่อสืบค้นงานวิจัยที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์หรือไม่) พร้อมทั้งวันสุดท้ายที่ได้ทำการสืบค้น

4) การสืบค้น (search) ให้รายละเอียดของวิธีการที่ใช้สืบค้นจากฐานข้อมูลอย่างน้อยหนึ่งฐาน โดยมีรายละเอียดเพียงพอที่ผู้อ่านจะทำตามและได้ผลเช่นเดียวกัน

5) การคัดเลือกงานวิจัย (study selection) ให้รายละเอียดระเบียบวิธีคัดเลือกวรรณกรรมที่นำมาปริทัศน์ เช่น วิธีคัดกรอง เกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเข้ามาปริทัศน์ การรวมข้อมูลในการอภิเคราะห์

6) กระบวนการเก็บข้อมูล (data collection process) บรรยายวิธีเก็บข้อมูลจากวรรณกรรม และขั้นตอนการสืบค้นข้อมูลหรือยืนยันข้อมูลจากผู้วิจัยของรายงานโดยตรง

7) รายการข้อมูล (data items) ให้รายละเอียดของตัวแปรที่เก็บ การอนุมาน และการปรับปรุงข้อมูลที่รายงานให้เป็นไปตามโครงการวิจัย

8) ความเสี่ยงของอคติของงานวิจัย (risk of bias in individual studies) บรรยายวิธีประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในแต่ละรายงาน และได้ใช้ผลการประเมินนี้ในการสังเคราะห์ข้อมูลเพื่อการปริทัศน์อย่างไร

9) สรุปข้อมูล (summary measures) ระบุวิธีสรุปข้อมูล

10) การสังเคราะห์ข้อมูล (synthesis of results) บรรยายวิธีจัดการข้อมูล และรวมข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ตามที่เหมาะสม รวมถึงวิธีประเมินภาวะเอกพันธ์ ในกรณีที่ทำการอภิเคราะห์

11) ความเสี่ยงของอคติ (risk of bias across studies) ระบุวิธีประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในการรวมข้อมูล

12) การวิเคราะห์เพิ่มเติม (additional analyses) บรรยายวิธีวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม ถ้ามี (เช่น การวิเคราะห์ความไว การวิเคราะห์กลุ่มย่อย) และระบุว่าการวิเคราะห์นั้นได้วางแผนไว้ตั้งแต่ต้นหรือไม่

2.4.2.5 ผลการวิจัย (results)

1) การคัดเลือกงานวิจัย (study selection) ระบุจำนวนรายงานที่ได้รับการคัดกรองว่าเข้าเกณฑ์หรือไม่ และจำนวนรายงานที่เข้าเกณฑ์ปริทัศน์ จำนวนรายงานที่เข้าเกณฑ์คัดออก และ

จำนวนรายการที่ได้รับการประเมินโดยสมบูรณ์เพื่อเก็บข้อมูล พร้อมทั้งเหตุผลสำหรับรายการที่ถูกคัดออกในแต่ละขั้นตอน โดยควรแสดงในรูปแบบไต่อแกรม (PRISMA flow diagram, รูปที่ 4)

2) คุณลักษณะของงานวิจัย (study characteristics) นำเสนอรายละเอียดของแต่ละรายงานในประเด็นที่ได้รับการเก็บข้อมูล (เช่น ขนาดของการศึกษา, PICOS, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย เป็นต้น) พร้อมกับการอ้างอิง

3) ความเสี่ยงของอคติภายในงานวิจัย (risk of bias within studies) นำเสนอผลการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในการรวมข้อมูลของแต่ละรายงาน โดยเฉพาะสำหรับผลดีผลเสียที่เป็นคำถามของการวิจัย

4) ผลการวิจัย (results of individual studies) นำเสนอผลการวิจัยของแต่ละรายงานตามวัตถุประสงค์ของการปริทัศน์ ทั้งผลดีและผลเสีย โดยนำเสนอผลของยาหรือการรักษาและช่วงค่าความเชื่อมั่นในรูปแบบที่ดูง่าย ซึ่งควรเป็นรูปกราฟ forest plot

5) การสังเคราะห์ข้อมูล (synthesis of results) นำเสนอผลการวิจัยของการอภิเคราะห์ที่รวมทั้งช่วงค่าความเชื่อมั่นและวิธีพันซ์ของรายงานที่นำมารวมกันวิเคราะห์

6) ความเสี่ยงของอคติ (risk of bias across studies) นำเสนอผลการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในการรวบรวมข้อมูล

7) การวิเคราะห์เพิ่มเติม (additional analyses) นำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม ถ้ามี เช่น การวิเคราะห์ความไว การวิเคราะห์กลุ่มย่อย และ meta-regression

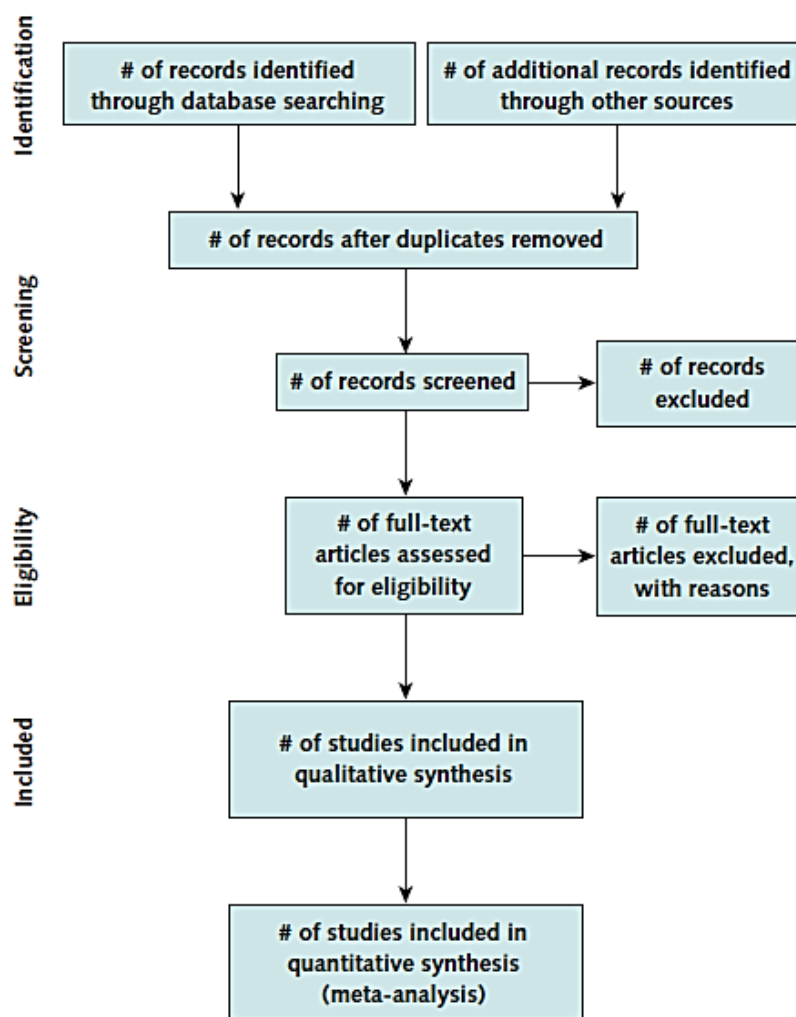
2.4.2.6 อภิปรายผล (Discussion)

1) สรุปหลักฐานการวิจัย (summary of evidence) สรุปผลการปริทัศน์ในประเด็นที่ได้ตั้งไว้เป็นวัตถุประสงค์หลัก รวมทั้งความหนักแน่นของหลักฐานที่ได้รวบรวมมา รวมถึงในมุมมองกับผู้ใช้ผลงานการปริทัศน์ (เช่น แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ผู้กำหนดนโยบาย)

2) ข้อจำกัด (limitation) อภิปรายข้อจำกัดของการปริทัศน์ (เช่น ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ) และข้อจำกัดทางเทคนิคของการทำงาน (เช่น ไม่สามารถหาผลงานที่เข้าเกณฑ์มาได้ การค้นพบอคติในรายงาน)

3) สรุปผล (conclusion) ระบุดูสรุป รวมทั้งความหมายของผลสรุปที่ได้ในบริบทของหลักฐาน อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับประเด็นที่ปริทัศน์ ความจำเป็นและแนวทางที่ควรทำวิจัยต่อในอนาคต

2.4.2.7 บรรยายแหล่งทุนที่สนับสนุนการดำเนินการปริทัศน์อย่างเป็นระบบ การสนับสนุนแบบอื่น (เช่น การช่วยให้ได้มาซึ่งข้อมูล) บทบาทของผู้ให้ทุน



รูปที่ 11 แสดงแผนรูปขั้นตอนการอภิวเคราะห์โดยใช้ PRISMA flow diagram [65]

2.4.3 ประโยชน์ของการอภิวเคราะห์

- 1) เพิ่มความสามารถในการแสดงความแตกต่างทางสถิติ (statistical power) ของข้อมูลที่มีอยู่ทั้งหมด เทียบกับข้อมูลที่มีจากงานวิจัยเดียว
- 2) ทำให้ได้ข้อสรุปในกรณีที่งานวิจัยให้ผลที่มีความแตกต่างกันหรือขัดแย้งกัน
- 3) ความไม่ตรงกันของผลที่ได้จากงานวิจัยต่าง ๆ กันสามารถนำไปวิเคราะห์ต่อได้ เช่น อาจมีการวินิจฉัยความไม่ตรงกันว่าเป็นความคลื่อนคลาดจากการเลือกตัวอย่าง (sampling error) หรือเป็นความต่างกันขององค์ประกอบอื่น ๆ ในงานวิจัย
- 4) สามารถตรวจสอบว่ามีความลำเอียงของการตีพิมพ์งานวิจัยเกี่ยวกับประเด็นนี้หรือไม่

5) สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในวงกว้างขึ้น (generalizable) เนื่องจากเป็นข้อมูลที่ได้จากหลายๆ งานวิจัย ทำให้มีความหลากหลายของกลุ่มตัวอย่าง

6) ทำให้ได้จำนวนตัวอย่างมากพอที่จะทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อประเมินผลดีหรือผลเสียของการรักษาต่อกลุ่มย่อยนั้น ๆ ได้

7) ผลที่ได้จากการอภิวิเคราะห์อาจชี้ให้เห็นถึงปัญหาหรือคำถามที่จำเป็นต้องมีการศึกษามากขึ้น หรือก่อให้เกิดสมมติฐานที่จำเป็นต้องมีการทดสอบต่อไป

2.4.4 ข้อจำกัดหรือข้อควรระวังของการอภิวิเคราะห์

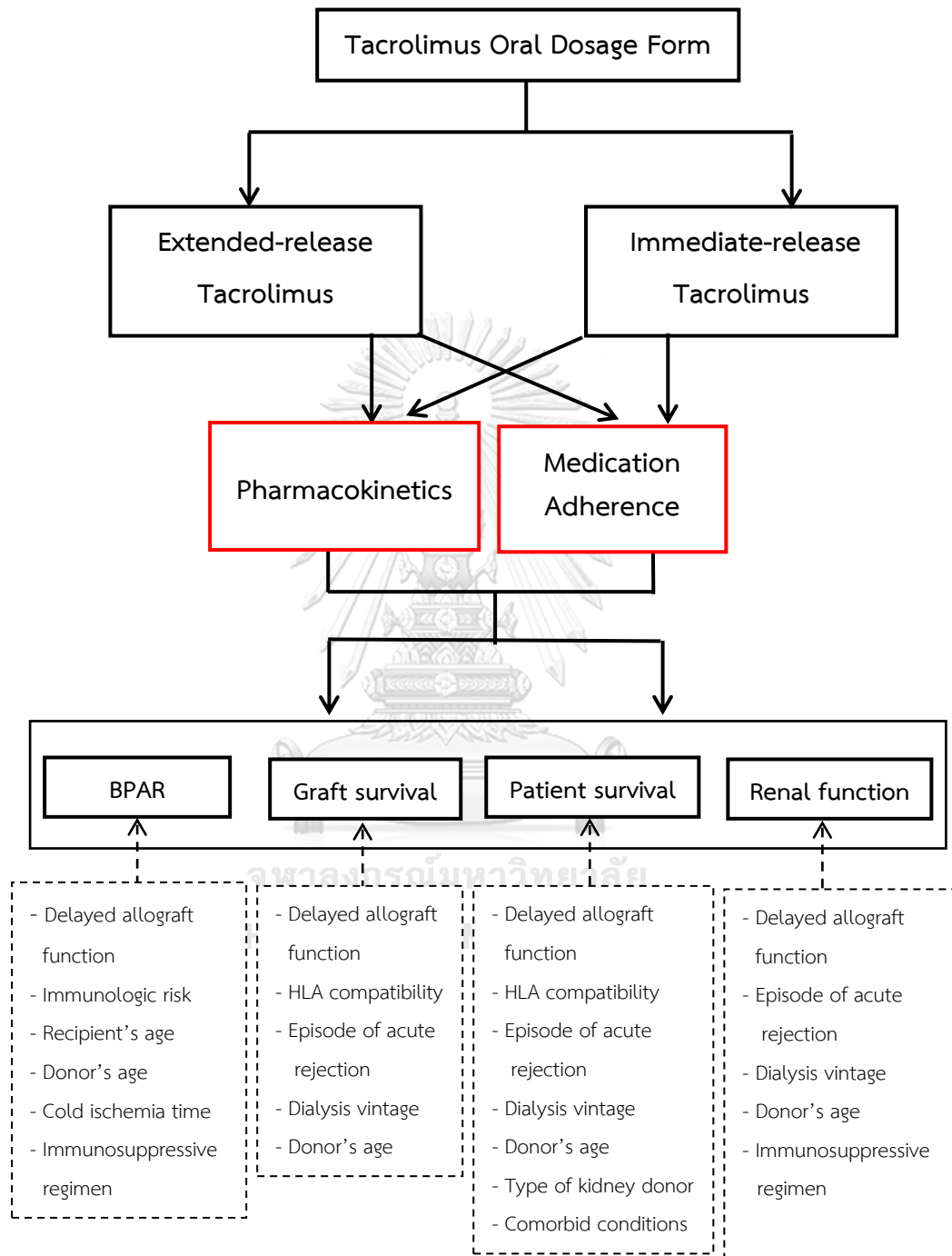
1) หากการอภิวิเคราะห์นั้นไม่มีวิธีการวิจัยที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้ได้ข้อสรุปที่ไม่ถูกต้อง หรือทำให้เข้าใจผิดได้

2) งานวิจัยที่พบความแตกต่างของผลการรักษาจะมีโอกาสที่จะได้รับการตีพิมพ์มากกว่างานวิจัยที่ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษา และมักจะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่าง ๆ ดังนั้นการอภิวิเคราะห์ที่ไม่มีการสืบค้นจากแหล่งข้อมูลอื่นอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ อาจทำให้ผลที่ได้คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ อย่างไรก็ตามอาจใช้การประเมินความลำเอียงในการตีพิมพ์ได้จาก funnel plot ดังกล่าวข้างต้น

3) กรณีที่ผลของงานวิจัยมีความแตกต่างกันมาก จากสาเหตุอื่นที่นอกเหนือไปจากความคลาดเคลื่อนแบบสุ่ม การนำผลการวิจัยเหล่านั้นมารวมกันอาจทำให้ได้ผลสรุปที่ไม่ถูกต้อง หรือไม่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้

4) การพิจารณาคัดเลือกงานวิจัยควรกระทำอย่างรอบคอบโดยปราศจากอคติ เนื่องจากหากคัดเลือกงานวิจัยที่ไม่เหมาะสมเข้ามาวิเคราะห์รวม หรือการคัดเลือกงานวิจัยที่เหมาะสมออกไป อาจทำให้ได้ผลลัพธ์ที่ไม่เป็นจริง และไม่น่าเชื่อถือ

2.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบอภิวเคราะห์ โดยรวบรวมงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต กลุ่มทดลองคือกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน กลุ่มเปรียบเทียบคือกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์ทันที ประเมินผลลัพธ์ทางการรักษา ได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไต

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้เป็นรายงานการวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและรูปแบบออกฤทธิ์ทันที โดยเป็นรายงานการวิจัยที่สืบค้นได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแหล่งข้อมูลอื่น ๆ

กลุ่มตัวอย่างของการวิจัย คือรายงานการวิจัยที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

3.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการวิจัยและการรายงานผลการศึกษากำหนดโดยสอดคล้องตามแนวทางของ Cochrane Collaboration [56] และ PRISMA guideline [65] ดังนี้

3.2.1 สืบค้นข้อมูล (data source)

มีการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแหล่งข้อมูลอื่น ๆ จนถึงวันที่ 20 เมษายน พ.ศ. 2561 ดังนี้

1) ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ สืบค้นข้อมูลงานวิจัยโดยไม่มีการจำกัดภาษาในการตีพิมพ์จากฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus, Web of Science และ CINAHL โดยใช้คำหลักในการสืบค้นอ้างอิงซึ่งดัดแปลงจาก PICOS framework [66] โดยกำหนดคำหลักตามกลุ่มประชากร (participants) การรักษา (intervention) การรักษาเปรียบเทียบ (comparator) และ รูปแบบการศึกษา (study design) แสดงคำหลักที่ใช้ในการสืบค้นดังตารางที่ 2

Framework	Search term
Participants	(kidney AND transplant*) OR (renal AND transplant*)
Intervention	extended-release tacrolimus OR sustained-release tacrolimus OR prolonged-release tacrolimus OR once-daily tacrolimus OR FK506E
Comparator	tacrolimus OR standard-release tacrolimus OR twice-daily tacrolimus OR immediate-release tacrolimus OR FK506
Study design	trial OR clinical trial OR controlled trial OR random* OR randomized controlled trial

ตารางที่ 2 แสดงคำหลักที่ใช้ในการสืบค้น

สำหรับฐานข้อมูลที่มีการจัดหมวดหมู่งานวิจัยตามหัวเรื่องทางการแพทย์จะมีการใช้หัวเรื่องทางการแพทย์ในการสืบค้นร่วมด้วย โดยฐานข้อมูล PubMed และ Cochrane Library (CENTRAL) จะใช้ MeSH ในการสืบค้น ส่วนฐานข้อมูล EMBASE จะใช้ Emtree ในการสืบค้น หัวเรื่องที่ใช้ในการสืบค้นสำหรับกลุ่มประชากร คือ “kidney transplantation” และรูปแบบการศึกษาคือ “clinical trial”

2) สืบค้นจากแหล่งข้อมูลอื่น ๆ ได้แก่

- ฐานข้อมูลที่รวบรวมการขึ้นทะเบียนงานวิจัยทางคลินิก ได้แก่ ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trial Results (www.clinicaltrialresults.org), และ ISRCTN (<http://www.isrctn.com>)
- เอกสารอ้างอิง (reference lists) ในบทความที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ งานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม การปริทัศน์อย่างเป็นระบบ (systematic review) และการปริทัศน์แบบพรรณนา (narrative review)
- ตามรอยการอ้างอิง (citation tracking) จากงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา โดยใช้ฐานข้อมูล Scopus และ Web of Science เพื่อติดตามว่ามีงานวิจัยใดบ้างที่มีการ

นางงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเหล่านี้ไปอ้างอิง จากนั้นจึงพิจารณาเนื้อหาของงานวิจัยที่ได้จากการตามรอยการอ้างอิง หากงานวิจัยใดผ่านเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยก็จะมีการนำมาวิเคราะห์ด้วย

3.2.2 คัดเลือกงานวิจัย (study selection)

การคัดเลือกงานวิจัยจะใช้ผู้คัดเลือกงานวิจัย 2 คนคือ ผู้วิจัยและเภสัชกรผู้ซึ่งมีวุฒิปับตรแสดงความรู้ความชำนาญในวิชาชีพเภสัชกรรมสาขาโรคไต โดยใช้แบบบันทึกการคัดเลือกงานวิจัยที่มีรูปแบบเดียวกัน (รายละเอียดในภาคผนวก ก) เพื่อพิจารณาคัดเลือกและบันทึกเหตุผลในการคัดเลือกงานวิจัยเข้าหรือออกอย่างเป็นอิสระต่อกัน กรณีที่ความคิดเห็นในการคัดเลือกงานวิจัยไม่ตรงกัน ผู้คัดเลือกงานวิจัยจะอภิปรายร่วมกันอีกครั้ง หากไม่สามารถหาข้อสรุปได้จะมีผู้ร่วมตัดสินใจคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอายุรศาสตร์โรคไต การคัดเลือกงานวิจัยมี 2 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 คัดกรองงานวิจัยจากบทคัดย่อของงานวิจัยนั้น ๆ

ขั้นตอนที่ 2 พิจารณารายละเอียดของเนื้อหาฉบับเต็มเพื่อคัดเลือกงานวิจัยเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าร่วมการศึกษา

- 1) เป็นงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต
- 2) เปรียบเทียบการได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นานและรูปแบบออกฤทธิ์ทันที
- 3) มีการวัดผลลัพธ์ต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ การรอดของไตที่ปลูกถ่าย การรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไต (eGFR, CrCl)

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยออกจากการศึกษา

- 1) เป็นงานวิจัยในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี
- 2) เป็นงานวิจัยที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมีการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ 2 ชนิด (dual-organ transplantation)
- 3) เป็นงานวิจัยที่มีเฉพาะบทคัดย่อ

3.2.3 การประเมินคุณภาพของงานวิจัย (quality assessment)

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยจะใช้ผู้ประเมิน 2 คนคือ ผู้วิจัยและเภสัชกรผู้ซึ่งมีวุฒิปับตรแสดงความรู้ความชำนาญในวิชาชีพเภสัชกรรมสาขาโรคไต เพื่อบันทึกเหตุผลในการประเมินคุณภาพของงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยใช้แบบบันทึกการประเมินคุณภาพของงานวิจัย (รายละเอียดในภาคผนวก ข) กรณีที่ความคิดเห็นในการประเมินคุณภาพงานวิจัยไม่ตรงกัน ผู้ประเมินคุณภาพงานวิจัยจะอภิปรายร่วมกันอีกครั้ง หากไม่สามารถหาข้อสรุปได้จะมีผู้ร่วมตัดสินใจคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอายุรศาสตร์โรคไต

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Cochrane risk of bias tool [56] โดยประเมินในมิติต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1) การจัดลำดับการสุ่ม (random sequence generation)

- งานวิจัยนั้นระบุว่ามีการสุ่มเข้ากลุ่ม และวิธีการที่ใช้ในการสุ่มมีความเหมาะสม เช่น การใช้ ตารางเลขสุ่ม ใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่ม การทอยลูกเต๋า การจับสลาก เป็นต้น

2) การปกปิดผู้ที่จัดสรรเข้ากลุ่ม (allocation concealment)

- งานวิจัยนั้นไม่มีวิธีการจัดสรรเข้ากลุ่มที่ทั้งผู้เข้าร่วมการวิจัยและผู้วิจัยไม่ทราบล่วงหน้าว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่ละรายจะถูกจัดสรรเข้ากลุ่มใด เช่น การใช้ซองเอกสารที่มีเลขตามลำดับที่ปิดทึบ การใช้กล่องบรรจุยาที่มีเลขตามลำดับที่มีขนาด ฉลากยา และลักษณะอื่นคล้าย ๆ กัน การจัดสรรที่ควบคุมโดยเภสัชกร การจัดสรรที่ทำโดยส่วนกลาง เป็นต้น

3) การปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย (blinding of participants and personnel)

- งานวิจัยนั้นมีการปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย
- งานวิจัยนั้นไม่มีการปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย แต่ผู้ประเมินพิจารณาแล้วว่าไม่ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ ผลลัพธ์ที่เป็น objective outcome เช่น การเสียชีวิต ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

4) การปกปิดในการประเมินผลลัพธ์ (blinding outcome assessment)

- งานวิจัยนั้นมีการปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์
- งานวิจัยที่ไม่มีการปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ แต่ผู้ประเมินพิจารณาแล้วว่าไม่ส่งผลกระทบต่อประเมินผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ ผลลัพธ์ที่เป็น objective outcome เช่น การเสียชีวิต ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

5) ความไม่ครบถ้วนของข้อมูลจากการศึกษา (incomplete outcome data)

- งานวิจัยนั้นไม่มีการสูญหาย (missing) ของข้อมูล หรือมีเหตุผลที่เหมาะสมในการสูญหายของข้อมูล เช่น ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีการย้ายที่อยู่ มีระยะเวลาการศึกษายาวนาน
- หากมีการสูญหายของข้อมูล ทั้งสองกลุ่มควรมีอัตราการสูญหายที่ใกล้เคียงกันและเหตุผลในการสูญหายที่เหมือนกัน
- เหตุผลของการสูญหายของข้อมูลไม่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ในการรักษา
- มีการทดแทนข้อมูลที่สูญหายด้วยวิธีการที่เหมาะสม

6) การเลือกรายงานผลลัพธ์ (selective reporting)

- งานวิจัยนั้นมีการรายงานผลลัพธ์อย่างครบถ้วนตามที่ระบุไว้ในระเบียบวิธีการศึกษา (protocol) หรือที่ระบุไว้ในส่วนของขั้นตอนและวิธีการศึกษาของงานวิจัยฉบับตีพิมพ์

7) ความเสี่ยงอคติอื่น ๆ (other bias)

- กลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่มของงานวิจัยนั้นมีความสมดุลกันของค่าตัวแปรพื้นฐานที่มีผลต่อผลลัพธ์ทางการรักษา ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ ระยะเวลาฟอกไต ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของผู้รับบริจาคไต ประเภทของผู้บริจาคไต เป็นต้น

งานวิจัยที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจะถูกประเมินผลความเสี่ยงของอคติในแต่ละมิติเป็น “low risk” หากไม่มีตามที่ระบุข้างต้นจะได้รับการประเมินเป็น “high risk” และกรณีที่ข้อมูลไม่เพียงพอในการตัดสินใจจะได้รับการประเมินเป็น “unclear risk” จากนั้นจึงรวบรวมและนำเสนอผลการประเมินความเสี่ยงของอคติแยกเป็น 7 มิติดังกล่าวข้างต้น

3.2.4 การสกัดข้อมูล (data extraction)

การสกัดข้อมูลของแต่ละงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาจะใช้ผู้สกัดข้อมูล 2 คนคือ ผู้วิจัยและเภสัชกรผู้ซึ่งมีวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในวิชาชีพเภสัชกรรมสาขาโรคไต เพื่อบันทึกข้อมูลของงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกันลงในแบบบันทึกการสกัดข้อมูล (รายละเอียดในภาคผนวก ค) กรณีที่ข้อมูลที่ได้ไม่ตรงกัน ผู้สกัดข้อมูลจะอภิปรายร่วมกันอีกครั้ง หากไม่สามารถหาข้อสรุปได้จะมีผู้ร่วมตัดสินใจคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอายุรศาสตร์โรคไต

- 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ประเทศ/ที่ตั้งของการทำวิจัย ช่วงระยะเวลาที่ศึกษา การสุ่มแบ่งกลุ่ม การปกปิดการจัดสรรเข้ากลุ่ม การปกปิดผู้เข้าร่วมงานวิจัยและผู้วิจัย แหล่งทุน
- 2) ข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย ได้แก่ จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย เกณฑ์คัดเข้า/ออกจากการศึกษา อายุเพศ เชื้อชาติ และความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของผู้รับบริจาคไต ประเภทของผู้บริจาคไต ระยะเวลาฟอกไต cold ischemia time
- 3) กลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ ได้แก่ ชื่อการค้าของยาทาโครลิมีส สูตรยาทดภูมิคุ้มกัน เป้าหมายของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีส ระยะเวลาการศึกษา
- 4) ผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ ผลลัพธ์หลัก ผลลัพธ์รอง คำจำกัดความ ผู้ประเมินผลลัพธ์ ผลการศึกษา
- 5) ข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ ได้แก่ ผลลัพธ์ที่ต้องการวิเคราะห์ จำนวนตัวอย่าง จำนวนครั้ง การเกิดเหตุการณ์ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.2.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ (statistics analysis) การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม

RevMan (Cochrane Review Manager, version 5.3) ประกอบไปด้วย การประเมินภาวะวิวิธพันธ์ การรวมผลการศึกษา การประเมินอคติในการตีพิมพ์ และการวิเคราะห์ความไว

3.2.5.1 การประเมินภาวะวิวิธพันธ์ (heterogeneity)

การประเมินภาวะวิวิธพันธ์ ใช้สถิติ 2 อย่าง ดังนี้

1) **Cochrane's Q test** กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.1 กรณีพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะใช้ตัวแบบสุ่ม (random effect model) ในการรวมผลการรักษา กรณีไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจะใช้ตัวแบบคงที่ (fixed effect model) ในการรวมผลการรักษา

2) **I² statistic** ใช้ในการประเมินระดับของภาวะวิวิธพันธ์ของการศึกษาที่นำมาอภิเคราะห์ (degree of heterogeneity) โดยใช้เกณฑ์การแปลผลค่า I² ดังตารางที่ 3

ค่า I ²	การแปลผล
25%	มีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอยู่ในระดับต่ำ
50%	มีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอยู่ในระดับปานกลาง
75%	มีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอยู่ในระดับสูง

ตารางที่ 3 แสดงการแปลผลของค่า I² ที่ได้จากการอภิเคราะห์ [67]

3.2.5.2 การรวมผลการศึกษา (statistical pooling) คำนวณผลการรักษา (treatment effect) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มควบคุม โดยใช้วิธีการที่เรียกว่า inverse variance-weighted method

ตัวแปรชนิดต่อเนื่อง ได้แก่ ค่าการทำงานของไต กรณีที่เป็นวิธีการวัดหรือสเกลการวัดเดียวกันใช้การเปรียบเทียบด้วยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference) หากวิธีการวัดหรือสเกลการวัดต่างกันใช้การเปรียบเทียบด้วยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ปรับมาตรฐาน (standardized mean difference)

ตัวแปรชนิดแบ่งกลุ่ม ได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย ใช้การเปรียบเทียบด้วยความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk)

แสดงผลของแต่ละการศึกษาในรูปแบบ forest plot แสดงค่าประมาณแบบจุด (point estimate) ที่ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

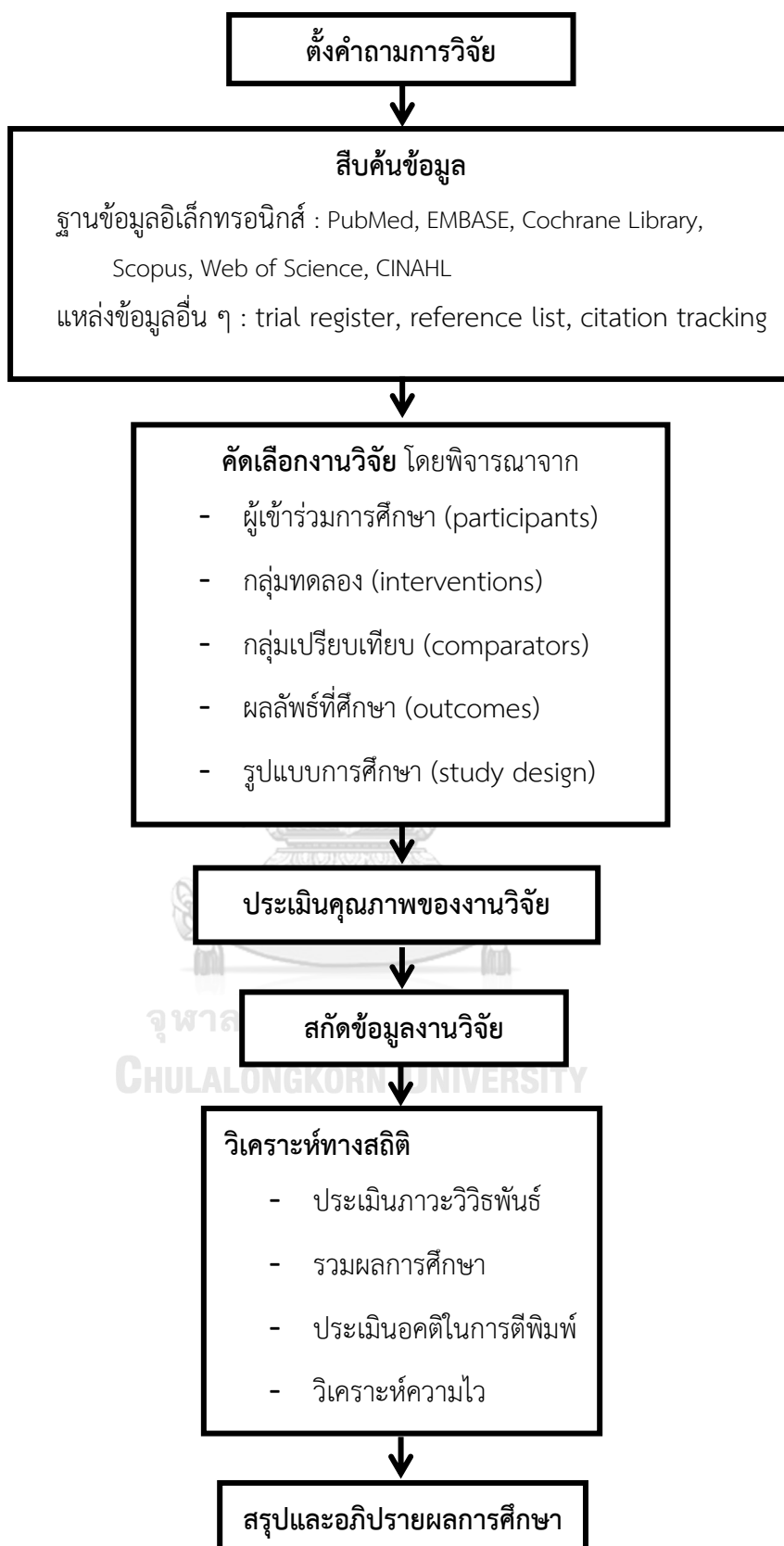
3.2.5.3 การประเมินอคติในการตีพิมพ์ (publication bias)

ในการประเมินอคติในการตีพิมพ์ใช้การสร้าง funnel plot โดยแกนนอน (X) คือค่าที่แสดงถึงขนาดของผลการรักษาของผลลัพธ์หลัก คือ การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา 6 เดือน และแกนตั้ง (Y) คือค่าความคลาดเคลื่อน (standard error) ของลอการิทึมของความเสี่ยงสัมพัทธ์ของแต่ละการศึกษา (log RR) แกนตั้งกลางคือผลลัพธ์ที่ได้จากการอภิวิเคราะห์ ร่วมกับใช้สถิติทดสอบด้วย Egger's test ในการประเมินความสมมาตรของ funnel plot กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 กรณีที่ค่า $p < 0.05$ จะถือว่ามียอคติในการตีพิมพ์

3.2.5.4 การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

ประเมินอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานและรูปแบบออกฤทธิ์ทันที ดังนี้

- 1) เมื่อตัดการศึกษาที่ใช้ Envarsus XR® ออกจากการวิเคราะห์
- 2) เมื่อตัดการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ออกจากการวิเคราะห์



รูปที่ 12 แสดงแผนภาพขั้นตอนการวิจัย

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ประกอบด้วย

1. แบบบันทึกข้อมูลการคัดเลือกงานวิจัย (ภาคผนวก ก)
2. แบบประเมิน Cochrane risk of bias (ภาคผนวก ข)
3. แบบบันทึกการสกัดข้อมูลงานวิจัย (ภาคผนวก ค)



บทที่ 4

ผลการวิจัย

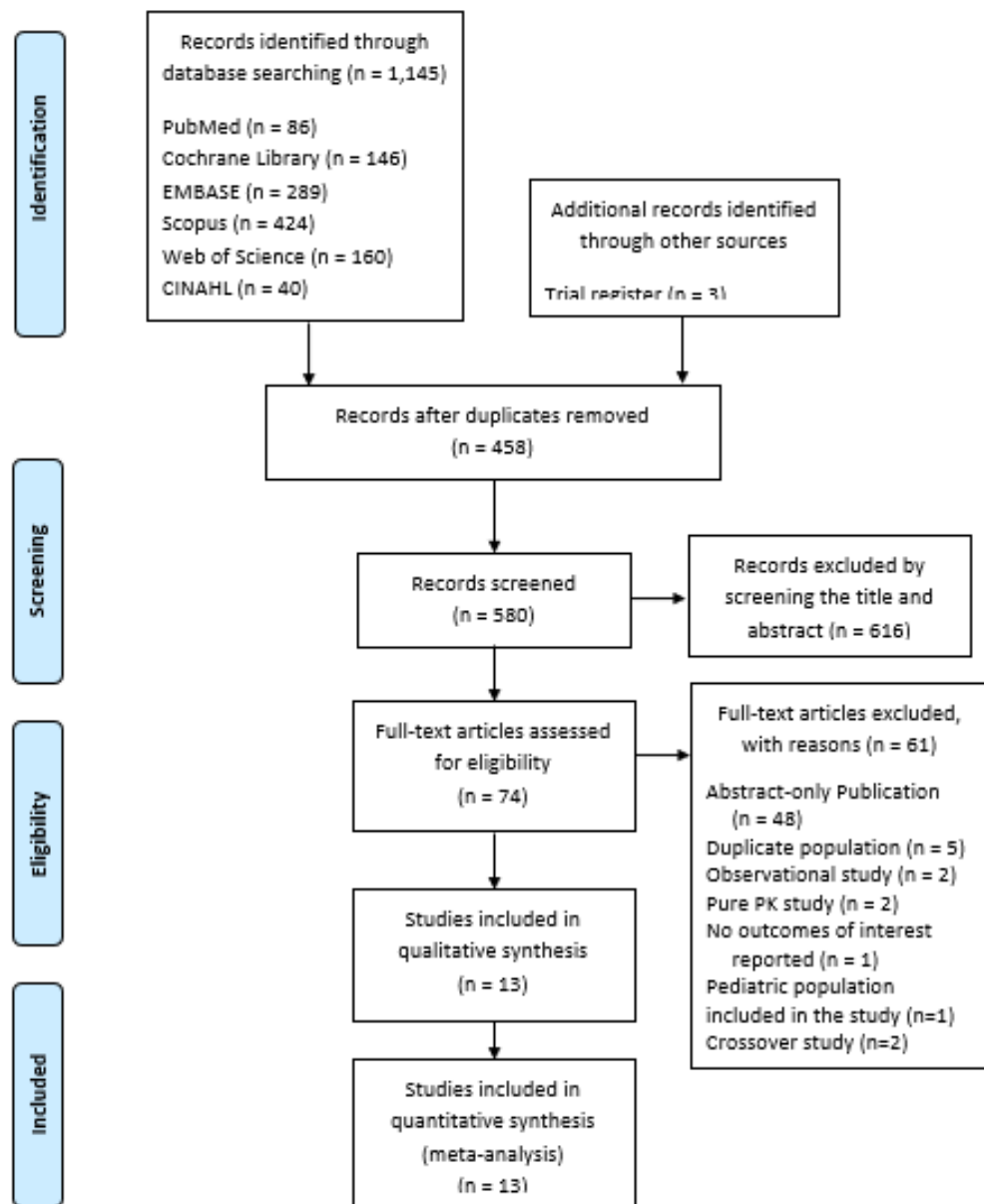
4.1 ข้อมูลทั่วไปของการศึกษา

ผลการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus, Web of Science และ CINAHL จนถึงวันที่ 20 เมษายน 2561 พบการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 1,145 การศึกษา (รายละเอียดการสืบค้นในภาคผนวก ง) การสืบค้นเพิ่มเติมอื่น ๆ ได้แก่ ฐานข้อมูลที่รวบรวมการขึ้นทะเบียนงานวิจัยทางคลินิกจำนวน 3 การศึกษา มีการศึกษาที่ซ้ำซ้อนกันจำนวน 458 การศึกษา ถูกคัดออกโดยการคัดกรองจากบทคัดย่อจำนวน 616 การศึกษา โดยพิจารณาจากประเภทของงานวิจัย ประชากรในการศึกษา สิ่งแทรกแซง กลุ่มเปรียบเทียบ และรูปแบบการศึกษา (รายละเอียดแผนผังการคัดกรองจากบทคัดย่อในภาคผนวก จ) เหตุผลของการคัดงานวิจัยเหล่านี้อกจากการศึกษามีดังนี้ คือ งานวิจัยที่ไม่มีบทคัดย่อ (n = 49) งานวิจัยเชิงทดลอง (n = 2) งานวิจัยในสัตว์ทดลอง (n = 5) การปริทรรศน์ (n = 151) การอภิวิเคราะห์ (n = 23) งานวิจัยแบบ pooled-analysis (n = 6) งานวิจัยที่เป็นการรายงานผู้ป่วย (n = 2) งานวิจัยในกลุ่มประชากรที่ไม่ใช่ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต (n = 129) งานวิจัยในเด็ก (n = 18) งานวิจัยที่ไม่ได้มีการเปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานและรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (n = 148) งานวิจัยทางเศรษฐศาสตร์ (n = 2) งานวิจัยที่ไม่มีการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มคู่ขนาน (n = 56) และการศึกษาโดยการสังเกต (n = 25) จากนั้นจึงประเมินเนื้อหาของงานวิจัยฉบับเต็ม โดยพิจารณาจากประเภทของการตีพิมพ์งานวิจัย ประชากรในการศึกษา สิ่งแทรกแซง กลุ่มเปรียบเทียบ การรายงานผลลัพธ์ และรูปแบบการศึกษา (รายละเอียดแผนผังการคัดกรองจากงานวิจัยฉบับเต็มในภาคผนวก ฉ) มีงานวิจัยที่ถูกคัดออกจำนวน 54 การศึกษา เหตุผลของการคัดงานวิจัยเหล่านี้อกจากการศึกษามีดังนี้คือ เป็นการศึกษาที่มีการตีพิมพ์เฉพาะบทคัดย่อ (n = 48) ประชากรในงานวิจัยมีความซ้ำซ้อนกัน (n = 5) การศึกษาโดยการสังเกต (n = 2) การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ (n = 2) ไม่มีการรายงานผลลัพธ์ทางการรักษาที่ต้องการศึกษา (n = 1) การศึกษาที่มีประชากรเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีรวมอยู่ในการศึกษา (n = 1) และ การศึกษาแบบ crossover (n = 2)

ในขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัยพบงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาเกาหลีจำนวน 1 การศึกษา [68] แต่ประชากรในงานวิจัยมีความซ้ำซ้อนกับงานวิจัยฉบับที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ [21] และการรายงานผลในฉบับที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษมีความสมบูรณ์ครบถ้วนมากกว่า จึงคัดเลือกงานวิจัยฉบับที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเข้ามาในการอภิวิเคราะห์

ดังนั้นการศึกษาที่ถูกคัดเลือกเข้ามาเพื่อทำการอภิวิเคราะห์มีจำนวนทั้งสิ้น 13 การศึกษา แสดงดังในรูปที่ 13 ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาของ Advagraf[®] จำนวน 10 การศึกษา [16-22, 27, 30, 69] แบ่งเป็นการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 9 การศึกษา [16-22, 27, 69] การศึกษาผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 1 การศึกษา [30] และการศึกษาของ Envarsus XR[®] จำนวน 3 การศึกษา [23, 24, 29] แบ่งเป็นการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 2 การศึกษา [23, 24] และในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 1 การศึกษา [29] ทุกการศึกษาเป็นงานวิจัยฉบับที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ รายละเอียดของแต่ละการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 4 - 11





รูปที่ 13 PRISMA flow diagram แสดงกระบวนการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ตารางที่ 4 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Country/Setting	Study period	Follow-up period	Blinding
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	USA, Canada, Brazil	Jul 2003 - Apr 2005, Jul 2003 - Mar 2009	6 mo, 4 yr	open-label
Włodarczyk 2009 *#	Australia, Belgium, France, etc.	Mar 2003 - Mar 2004	6 wk	open-label
Cabello 2010 *#	Spain	N/A	6 mo	open-label
Kramer 2010 *#	Europe, Australia, Canada, etc.	Aug 2004 - Dec 2006	12 mo	24-wk double- blind, followed by 12 mo open- label
Han 2012 *#	Korea	N/A	6 mo	open-label
Albano 2013 **	Europe	May 2008 - March 2010	6 mo	open-label
Bunnapradist 2013 ** ##	USA, Europe	Dec 2008 - Feb 2011	12 mo	open-label
Tsuchiya 2013 *#	Japan	Nov 2009 - Jan 2011	6 mo	open-label
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	USA, Latin America, Europe, Asia Pacific	Oct 2010 - Mar 2013, Oct 2010 - Mar 2014	12 mo, 24 mo	double-blind
Oh 2014 *#	Korea	Apr 2010 - Jun 2012	6 mo	open-label
Yang 2015 * ##	Korea	Apr 2011 - Apr 2013	6 mo	open-label

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่

มีอาการคงที่

ตารางที่ 5 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Inclusion criteria			Exclusion criteria	
	Recipient's aged (yr)	Donor's aged (yr)	Type of donor	Dual organ transplant	Donor characteristics
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	≥ 12	-	deceased or living	Yes	non-heart beating, ≥ 60 yrs of aged
Wlodarczyk 2009 *#	18 - 65	5 - 65	deceased or living	Yes	-
Cabello 2010 *#	≥ 55	-	ECD	-	-
Kramer 2010 *#	18 - 65	5 - 65	deceased or living	Yes	-
Han 2012 *#	19 - 60	-	living	Yes	routine or non- heart-beating donor
Albano 2013 *#	≥18	-	deceased or living	-	-
Bunnapradist 2013 ** ##	≥18	-	deceased or living	-	-
Tsuchiya 2013 *#	18 - 70	-	living	Yes	kidney graft donation after cardiac death
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	≥ 18	-	deceased or living	Yes	kidney graft donation after cardiac death
Oh 2014 *#	20 - 65	15 - 65	deceased or living	Yes	non-heart beating, lymphocyte cross match positive
Yang 2015 * ##	> 20	-	deceased or living	Yes	-

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่, ECD, expanded-criteria donor



ตารางที่ 6 ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Number of participants		KTRs	Age (year), Mean±SD		Sex (% male)	
	ER-Tac	IR-Tac		ER-Tac	IR-Tac	ER-Tac	IR-Tac
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	214	212	early	47.8±13.0	48.6±12.9	64.50	64.20
Wlodarczyk 2009 *#	60	59	early	44.00	43.60	56.70	74.60
Cabello 2010 *#	14	12	early	62.70±4.9	64.0±0.8	50.00	41.70
Kramer 2010 *#	336	331	early	44.9±12.1	45.5±12.0	61.60	64.00
Han 2012 *#	62	62	early	41.0±10.9	42.0±10.6	72.58	66.13
Albano 2013 *#	302	309	early	50.7±13.0	50.8±13.4	68.20	68.30
Bunnapradist 2013 ** ##	162	162	stable	50.4±11.7	50.3±13.4	71.60	62.30
Tsuchiya 2013 *#	50	52	early	47.5±13.8	46.1±14.2	68.00	67.30
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	268	275	early	44.8±13.2	45.5±12.0	64.90	65.80
Oh 2014 *#	29	31	early	44.5±10.5	46.9±10.5	58.60	57.10
Yang 2015 * ##	49	50	stable	45.7±10.2	45.6±9.6	59.20	50.00

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

KTRs, kidney transplant recipients; ER-Tac, extended-release tacrolimus;

IR-Tac, immediate-release tacrolimus

ตารางที่ 7 ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Race (%)						Donor type (%)			
	White		Black		Asian		Living		Deceased	
	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	74.8	71.7	19.2	24.1	2.3	2.4	48.1	50.0	51.9	50.0
Włodarczyk 2009 *#	96.7	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-
Cabello 2010 *#	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-
Kramer 2010 *#	83.7	81.3	4.2	5.7	1.5	2.1	26.9	27.4	73.1	72.6
Han 2012 *#	-	-	-	-	-	-	100.0	100.0	-	-
Albano 2013 *#	94.0	95.8	4.6	2.3	1.3	1.9	11.3	13.3	88.7	86.7
Bunnapradist 2013 ** ##	74.1	71.6	21.6	21.0	1.9	1.9	38.3	31.5	61.7	68.5
Tsuchiya 2013 *#	-	-	-	-	-	-	100.0	100.0	0.0	0.0
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	75.7	77.8	3.7	5.5	3.7	3.6	50.4	46.9	49.6	52.7
Oh 2014 *#	-	-	-	-	-	-	58.6	51.6	41.4	48.4
Yang 2015 * ##	-	-	-	-	-	-	75.5	68.0	-	-

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

ECD, expanded-criteria donor; ER, extended-release tacrolimus;

IR, immediate-release tacrolimus

ตารางที่ 8 ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	HLA mismatches (%)									
	0		1		2		≥ 3		> 3	
	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	5.6	2.8	4.7	3.3	14.5	12.7	75.2	81.1	-	-
Wlodarczyk 2009 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabello 2010 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kramer 2010 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Han 2012 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	32.2	40.3
Albano 2013 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bunnapradist 2013 ** ##	9.3	9.3	6.2	4.9	11.1	6.8	73.5	79.0	-	-
Tsuchiya 2013 *#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oh 2014 *#	-	-	-	-	-	-	79.3	80.6	-	-
Yang 2015 * ##	10.2	4.0	6.1	8.0	10.2	6.0	73.5	82.0	-	-

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

HLA, human leukocyte antigen; ER, extended-release tacrolimus;

IR, immediate-release tacrolimus

ตารางที่ 9 ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	PRA (%)				Cold ischemia time			
	grade < 50%		Mean±SD		Mean±SD		Median (range)	
	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	-	-	2.49± 10.67	2.72± 11.34	17.88± 7.73	19.41± 7.27	17.87 (0.8-34.8)	19.57 (0.5-37.3)
Wlodarczyk 2009 *#	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabello 2010 *#	-	-	0.00	0.50	15.86 ±3.08	13.99 ±4.58	-	-
Kramer 2010 *#	98.20	98.80	-	-	16.8± 6.5	16.2± 5.8	-	-
Han 2012 *#	-	-	-	-	-	-	-	-
Albano 2013 *#	94.70	97.10	-	-	-	-	-	-
Bunnapradist 2013 ** ##	-	-	10.4± 24.09	8.9± 19.47	-	-	-	-
Tsuchiya 2013 *#	-	-	-	-	-	-	-	-
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	-	-	1.5±5 .10	1.5± 5.98	-	-	-	-
Oh 2014 *#	-	-	-	-	-	-	-	-
Yang 2015 * ##	-	-	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

ER, extended-release tacrolimus; IR, immediate-release tacrolimus

ตารางที่ 10 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Tacrolimus			Immunosuppressive regimen		
	ER-Tac	IR-Tac	Target Tacrolimus C ₀	CS	MMF	Bas
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	0.20 mg/kg/day	0.75-0.10 mg/kg/day	day 1-90; 7-16 ng/ml, thereafter; 5-15 ng/ml	✓	✓	✓
Wlodarczyk 2009 *#	0.2 mg/kg/day	0.2 mg/kg/day	day 1-14; 10-20 ng/ml, day 15-wk 6; 5-15 ng/ml	✓	✓	N/A
Cabello 2010 *#	0.1 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	day 1-30; 5-8 ng/ml, thereafter; N/A	✓	✓	✓
Kramer 2010 *#	0.2 mg/kg/day	0.2 mg/kg/day	day 1-28; 10-15 ng/ml, day 29-168; 5-15 ng/ml, thereafter; 5-10 ng/ml	✓	✓	×
Han 2012 *#	0.3 mg/kg/day	0.3 mg/kg/day	day 0-90; 8-15 ng/ml, thereafter; 5-10 ng/ml	✓	✓	±
Albano 2013 *#	0.2 mg/kg/day	0.2 mg/kg/day	day 0-14; 10-15ng/ml, day 15-42; 5-12ng/ml, day 43-168; 5-10ng/ml	✓	✓	×
Bunnapradist 2013 ** ##	conversion ratio 1:0.7	remain on IR-Tac	4-15 ng/ml	N/A	N/A	N/A
Tsuchiya 2013 *#	0.1 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	induction period; 6-10 ng/ml, maintenance phase; 4-6 ng/ml	✓	✓	✓
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	0.17 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	day 1-30; 6-11 ng/ml, thereafter; 4-11 ng/ml	✓	✓	✓
Oh 2014 *#	conversion ratio 1:1	0.05 - 0.1 mg/kg/day	day 1-28; 5-15 ng/ml, thereafter; 3-12 ng/ml	✓	✓	N/A
Yang 2015 * ##	N/A	N/A	3-10 ng/ml	N/A	N/A	N/A

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

ER-Tac, extended-release tacrolimus; IR-Tac, immediate-release tacrolimus;

CS, corticosteroid; MMF, mycophenolate mofetil; Bas, basiliximab



ตารางที่ 11 ขนาดยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

Study ID	Baseline Immunosuppressive Regimen	
	MMF	Corticosteroids
Silva 2007 * #, Silva 2014 ¹ *#	2 g/day (up to 3 g/day was permitted in black patients)	preoperative; methylprednisolone 500-1000 mg IV, day 1; prednisolone 20 mg/day, thereafter; tapering to achieve a targeted mean prednisone 5-10 mg/day after the first 3 months
Wlodarczyk 2009 *#	day 1-14; 2 g/day, thereafter; 1 g/day (in clinically stable patients)	preoperative; methylprednisolone 500-1000 mg IV, 125-250 mg IV administered with the first dose of tacrolimus, day 1-30; prednisone 15-20 mg/day, thereafter; tapered doses
Cabello 2010 *#	1 g/day	preoperative; methylprednisone 500 mg IV, thereafter; prednisone 20-30 mg/day and tapering to 5 mg/day at 3 months (withdrawal in low immunologic risk patients)
Kramer 2010 *#	preoperative; 1 g BID, day 1-14; 2 g/day, thereafter; 1 g/day	preoperative; methylprednisolone 1000 mg IV, day 1; preoperative 125 mg IV, day 2-14; prednisolone 20 mg/day, day 15-28; prednisolone 15 mg/day, day 29-42; 10 mg/day, day 43-84; 5 mg/day, thereafter; 0-5 mg/day
Han 2012 *#	N/A	N/A
Albano 2013 *#	preoperative; 1 g, day 1-14; 2 g/day, thereafter; 1 g/day	preoperative; methylprednisolone \leq 500 mg IV, day 1; methylprednisolone 125 mg IV, days 2-14; prednisolone 20 mg per day, days 15-28; prednisolone 15 mg per day, days 29-42; prednisolone 10 mg per day, days 43-84; prednisolone 5 mg per day, days 85-168, \leq 5 mg per day

ตารางที่ 11 ขนาดยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา (ต่อ)

Study ID	Baseline Immunosuppressive Regimen	
	MMF	Corticosteroids
Bunnapradist 2013 ** ##	N/A	N/A
Tsuchiya 2013 *#	day 1-14; 2 g/day, thereafter; 1.5 g/day	preoperative; methylprednisolone 250-500 mg IV, day 1; methylprednisolone 25 - 250 mg IV, day 5-6; prednisolone 20 mg/day, thereafter; tapered dose
Budde 2014 **#, Rostaing 2016 ² **#	2 g/day	per local practice
Oh 2014 *#	1-2 g/day	preoperative; methylprednisolone 500 mg IV day 1; methylprednisolone 250 mg IV, thereafter; prednisolone tapered to a maintenance dose \geq 5 mg/day
Yang 2015 * ##	N/A	N/A

หมายเหตุ ¹ การศึกษา Silva 2007 และ Silva 2014 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

² การศึกษา Budde 2014 และ Rostaing 2016 คือการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน

* การศึกษาของ Advagraf[®], ** การศึกษาของ Envarsus XR[®]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก, ## การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่

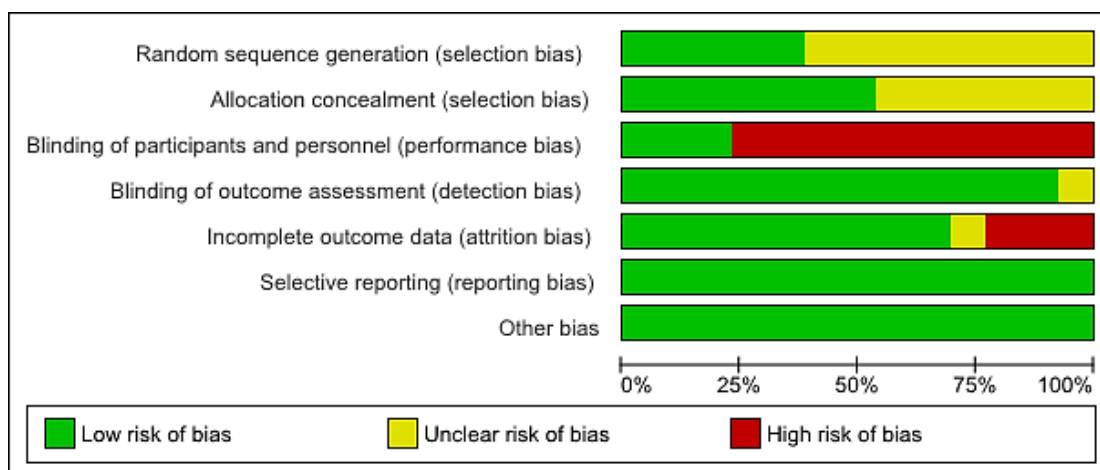
4.2 การประเมินคุณภาพของงานวิจัย

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยใช้การประเมินความเสี่ยงของอคติโดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Cochrane risk of bias [57] ใช้หลักการประเมินโดยพิจารณาจากเนื้อหาที่มีการรายงานไว้ในงานวิจัยฉบับเต็ม โดยการประเมินความเสี่ยงของอคติในแต่ละงานวิจัยจะได้รับการประเมินแยกตามมิติต่าง ๆ เป็น high risk of bias, low risk of bias และ unclear risk of bias ความเสี่ยงของอคติของแต่ละงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา แสดงดังในรูปที่ 14

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albano 2013	+	+	-	+	-	+	+
Budde 2014	+	+	+	+	+	+	+
Bunnapradist 2013	?	?	-	+	-	+	+
Cabello 2010	?	?	-	+	?	+	+
Han 2012	?	?	-	?	+	+	+
Kramer 2010	?	+	+	+	+	+	+
Oh 2014	?	?	-	+	-	+	+
Rostaing 2016	+	+	+	+	+	+	+
Silva 2007	+	+	-	+	+	+	+
Silva 2014	+	+	-	+	+	+	+
Tsuchiya 2013	?	?	-	+	+	+	+
Wlodarczyk 2009	?	+	-	+	+	+	+
Yang 2015	?	?	-	+	+	+	+

รูปที่ 14 ความเสี่ยงของอคติของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

สรุปผลการประเมินความเสี่ยงของอคติของทั้ง 13 การศึกษาแยกเป็น 7 มิติ แสดงดังในรูปที่ 15



รูปที่ 15 สรุปผลการประเมินความเสี่ยงของอคติ

ผลการประเมินความเสี่ยงของอคติทั้ง 7 มิติ มีดังนี้

1) การจัดลำดับการสุ่ม (random sequence generation)

มี 5 การศึกษาที่มีการรายงานว่ามีวิธีการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมงานวิจัยและใช้วิธีการสุ่มเข้ากลุ่มอย่างเหมาะสม ได้แก่ การสุ่มโดยใช้นักวิจัยหลัก (principal investigator) ที่ได้รับแต่งตั้งขึ้นมาโดยเฉพาะหรือใช้ระบบการสุ่มอัตโนมัติ (automated system) [17, 23, 24, 69] และการสุ่มผ่านระบบตอบรับอัตโนมัติ (interactive voice response system) [19] การศึกษาเหล่านี้จะได้รับการประเมินเป็น low risk of bias ส่วนอีก 8 การศึกษาในรายงานวิจัยฉบับเต็มมีการรายงานว่ามีวิธีการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมงานวิจัย แต่ไม่ระบุรายละเอียดของวิธีการที่ใช้ในการสุ่มแบ่งกลุ่ม [16, 18, 20-22, 27, 29, 30] จึงได้รับการประเมินเป็น unclear risk of bias

2) การปกปิดผู้ที่จัดสรรเข้ากลุ่ม (allocation concealment)

มี 7 การศึกษาที่มีการรายงานว่ามีวิธีการปกปิดผู้ที่จัดสรรเข้ากลุ่มและใช้วิธีการปกปิดที่เหมาะสม ได้แก่ การสุ่มโดยใช้นักวิจัยหลักที่ได้รับแต่งตั้งขึ้นมาโดยเฉพาะหรือใช้ระบบการสุ่มอัตโนมัติ [17, 69] ใช้ซองจดหมายที่ปิดผนึก (sealed envelope) [18, 27] การสุ่มผ่านระบบตอบรับอัตโนมัติ [19] และการใช้นักสถิติหรือนักเขียนโปรแกรมที่ไม่มีส่วนร่วมในการวิจัยเป็นผู้จัดสรรเข้ากลุ่ม [23, 24] การศึกษาเหล่านี้จะได้รับการประเมินเป็น low risk of bias ส่วนอีก 6 การศึกษาไม่มีการรายงานวิธี

ที่ใช้ในการปกปิดผู้ที่จัดสรรเข้ากลุ่ม [16, 20-22, 29, 30] จึงได้รับการประเมินเป็น unclear risk of bias

3) การปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย (blinding of participants and personnel) การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ “open-label” [16, 17, 19-22, 27, 29, 30, 69] จึงได้รับการประเมินเป็น high risk of bias มี 1 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยในช่วง 6 เดือนแรก เป็นการศึกษาแบบ “double-blind” จากนั้นจึงเป็นการศึกษาแบบ “open-label” ในช่วง 6 เดือนถัดมา [18] และมี 2 การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบ “double-blind” ตลอดช่วงการศึกษา [23, 24] ทั้ง 3 การศึกษานี้จึงได้รับการประเมินเป็น low risk of bias

4) การปกปิดในการประเมินผลลัพธ์ (blinding outcome assessment)

เนื่องจากการผลลัพธ์ทางการรักษาที่ต้องการวิเคราะห์ ได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไต จัดเป็นผลลัพธ์ที่เป็น objective outcome ดังนั้นการที่ไม่ได้มีการปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์จึงไม่มีผลต่อการประเมินผลลัพธ์เหล่านี้ การศึกษาทั้งหมดจึงได้รับการประเมินเป็น low risk of bias [17-25, 27, 29, 30, 69] ยกเว้นมี 1 การศึกษาที่ไม่ได้รายงานว่าการประเมินอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันมีการยืนยันผลด้วยการตรวจชิ้นเนื้อหรือไม่ จึงได้รับการประเมินเป็น unclear risk of bias [16]

5) ความไม่ครบถ้วนของข้อมูลจากการศึกษา (incomplete outcome data)

การศึกษส่วนใหญ่มีการรายงานข้อมูลการสูญหายของผู้เข้าร่วมงานวิจัย โดยมีการศึกษาที่ไม่มีการสูญหายของผู้เข้าร่วมงานวิจัย [16, 22] หรือการศึกษาที่มีการสูญหายของผู้เข้าร่วมงานวิจัย แต่สัดส่วนของผู้ที่สูญหายและเหตุผลในการสูญหายคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบ [17, 18, 23, 27, 30, 69] ซึ่งทั้งสองลักษณะนี้จะได้รับการประเมินเป็น low risk of bias การศึกษาที่พบว่าการสูญหายของผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีสัดส่วนที่แตกต่างกันหรือมีเหตุผลในการสูญหายแตกต่างกันมีจำนวน 3 การศึกษา [19, 21, 29] ได้รับการประเมินเป็น high risk of bias และมี 1 การศึกษาที่ไม่มีการรายงานข้อมูลการสูญหายของผู้เข้าร่วมงานวิจัย [20] จะได้รับการประเมินเป็น unclear risk of bias

6) การเลือกรายงานผลลัพธ์ (selective reporting)

ทุกการศึกษามีการรายงานผลลัพธ์ครบถ้วนตามที่ระบุไว้ในวิธีการศึกษา จึงได้รับการประเมินเป็น low risk of bias

7) ความเสี่ยงอคติอื่น ๆ (other bias)

พิจารณาจากความสมดุลกันของค่าตัวแปรพื้นฐานของประชากรในงานวิจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ทางการรักษา ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ ระยะเวลาฟอกไต ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกัน การได้รับยา antibody

induction ของผู้รับบริจาคไต ประเภทของผู้บริจาคไต พบว่าไม่มีการศึกษาใดที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างของค่าตัวแปรพื้นฐานเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทุกการศึกษาจึงได้รับการประเมินเป็น low risk of bias

4.3 ผลลัพธ์ทางการรักษา

4.3.1 อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก ในช่วงระยะเวลาภายใน 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไตพบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® ร้อยละ 0 - 18.5 [17-21, 27] กลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR® ร้อยละ 8.21 [23] และในกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ร้อยละ 0 - 16.6 [17-21, 23, 27] ส่วนการศึกษาที่ไม่มีการยืนยันผลการปฏิเสธไตเฉียบพลันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อและไม่ได้ระบุว่าใช้วิธีการใดในการยืนยันผล จะมีการรายงานอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ค่อนข้างสูงคือ ร้อยละ 19.35 ในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® และร้อยละ 16.13 ในกลุ่มที่ได้รับ Prograf® [16] ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะไม่นำมารวมผลการวิเคราะห์

การศึกษาที่ระยะเวลา 12 เดือนในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก พบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® ร้อยละ 4.67 - 17.8 [17, 18, 22] กลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR® ร้อยละ 13.1 [23] และในกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ร้อยละ 2.47 - 17.3 [17, 18, 22, 23]

การศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่พบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ค่อนข้างต่ำเนื่องจากประชากรในการศึกษาเป็นผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงปานกลางในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน โดยมีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันร้อยละ 4.5 ในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf® [30] ร้อยละ 0.62 ในกลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR® และร้อยละ 0 - 2.47 ในกลุ่มที่ได้รับ Prograf® [30]

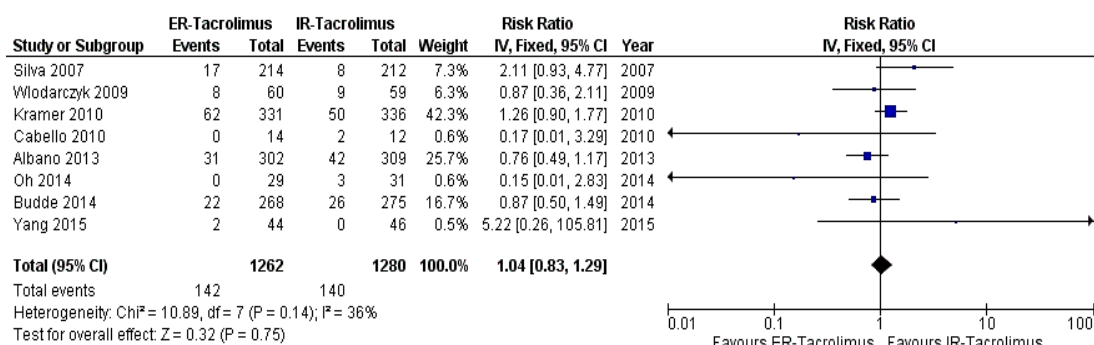
การศึกษาที่มีการรายงานอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลามากกว่า 12 เดือน มี 1 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก พบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับ Envarsus XR® ร้อยละ 17.2 และในกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ร้อยละ 18.2 ที่ระยะเวลา 2 ปี หลังจากปลูกถ่ายไต [24] และยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานข้อมูลอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันจากการได้รับ Advagraf® ที่ระยะเวลามากกว่า 12 เดือน

ในการอภิเคราะห์พบการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน จำนวน 8 การศึกษา มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 6 การศึกษา [17-21, 30] ที่ระยะเวลา 3 เดือน จำนวน 1 การศึกษา [23] และที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 1 การศึกษา [27] ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาของ Advagraf® จำนวน 7 การศึกษา [17-21, 27, 30] และการศึกษาของ Envarsus XR® จำนวน 1 การศึกษา [23] หากแบ่งตามประเภทของ

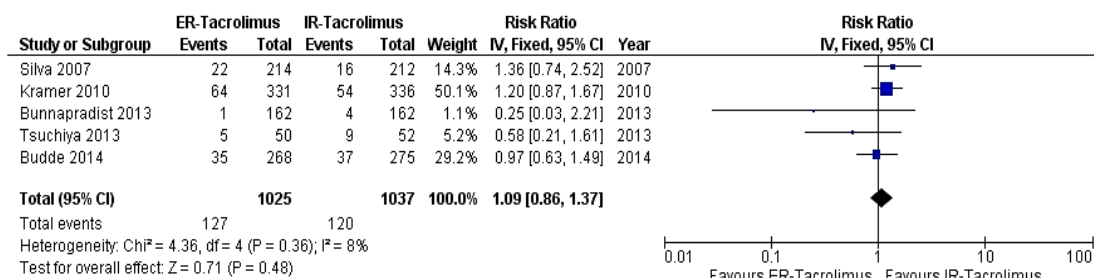
ผู้เข้าร่วมการวิจัย มีการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก จำนวน 7 การศึกษา [17-21, 23, 27] และการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ จำนวน 1 การศึกษา [30] การศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 12 เดือน มีจำนวน 5 การศึกษา [17, 18, 22, 23, 29] ส่วนการศึกษาที่มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา > 12 เดือน มีเพียง 1 การศึกษา [24] จึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์รวมผลการรักษาได้

จากกราฟ forest plot ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน เมื่อพิจารณาจากค่าไคสแควร์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของงานวิจัย ($p = 0.14$) หมายถึงการศึกษาเหล่านี้มีความเป็นเอกพันธ์ (homogeneity) สามารถรวมผลการรักษาได้โดยใช้ fixed effect model ค่า I^2 index เท่ากับ 36% หมายถึงมีความแตกต่างของงานวิจัยอยู่ในระดับต่ำ - ปานกลาง [67] จากการรวมผลการรักษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 1.04, 95% CI 0.83 - 1.29; $p = 0.75$) ส่วนที่ระยะเวลา 12 เดือน เมื่อพิจารณาจากค่าไคสแควร์พบว่าการศึกษาเหล่านี้มีความเป็นเอกพันธ์ ($p = 0.36$) จึงใช้ fixed effect model ในการรวมผลการรักษา ค่า I^2 index เท่ากับ 8% หมายถึงมีความแตกต่างระหว่างงานวิจัยอยู่ในระดับต่ำ ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลา 12 เดือน (RR 1.09, 95% CI 0.86 - 1.37; $p = 0.48$) (รูปที่ 16)

การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน หลังจากได้รับยา



การปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลา 12 เดือน หลังจากได้รับยา



รูปที่ 16 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับ การยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

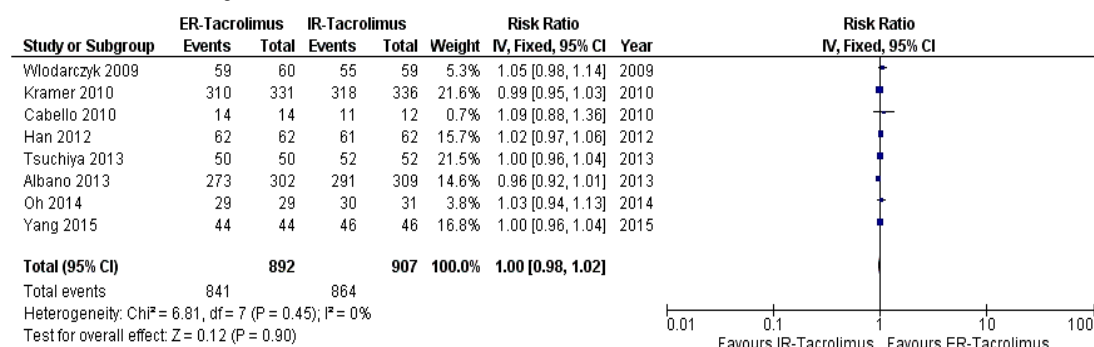
4.3.2 อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย

การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่ายที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือนมีทั้งสิ้น 8 การศึกษา โดยการศึกษาส่วนใหญ่มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน [16, 18-22, 30] มี 1 การศึกษาที่มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ [27] การศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์ที่ ระยะเวลา 12 เดือนมีจำนวน 5 การศึกษา [17, 18, 22, 23, 29] ส่วนการศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์ที่ ระยะเวลา > 12 เดือนมีจำนวน 2 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาที่ระยะเวลา 2 ปี จำนวน 1 การศึกษา [24] และที่ระยะเวลา 4 ปี จำนวน 1 การศึกษา [69]

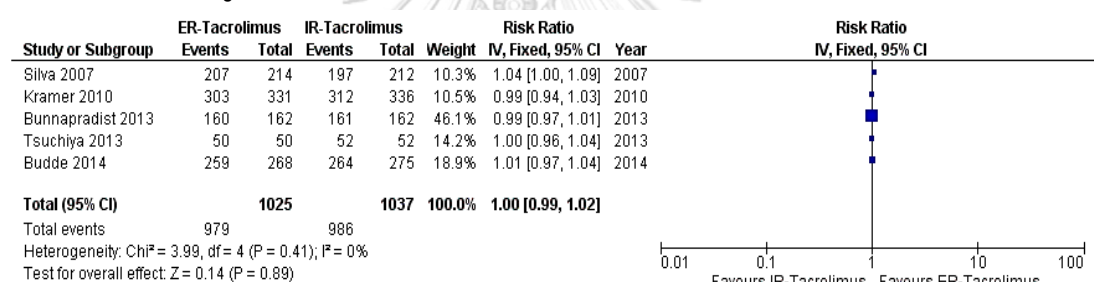
จากกราฟ forest plot เมื่อพิจารณาจากค่าไคสแควร์ของการรวมผลอัตราการรอดของไต ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน, 12 เดือน และ > 12 เดือน พบว่าการศึกษาเหล่านี้มีความเป็นเอกพันธ์ ($p = 0.45$, $p = 0.41$ และ $p = 0.64$ ตามลำดับ) จึงใช้ fixed effect model ในการรวมผลการรักษา ค่า I^2 index ของการรวมผลที่ช่วงเวลาดังกล่าวมีค่าเท่ากับคือ 0% หมายถึงไม่มีความแตกต่างระหว่าง งานวิจัย ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของไตระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้ง

สองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.98 - 1.02; $p = 0.90$) ที่ระยะเวลา 12 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.99 - 1.02; $p = 0.89$) และระยะเวลา > 12 เดือน (RR 1.02, 95% CI 0.98 - 1.05; $p = 0.29$) (รูปที่ 17)

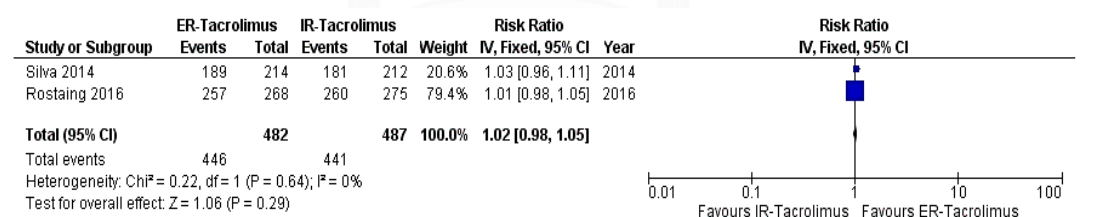
การรอดของไตที่ปลูกถ่ายที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน หลังจากได้รับยา



การรอดของไตที่ปลูกถ่ายที่ระยะเวลา 12 เดือน หลังจากได้รับยา



การรอดของไตที่ปลูกถ่ายที่ระยะเวลา > 12 เดือน หลังจากได้รับยา



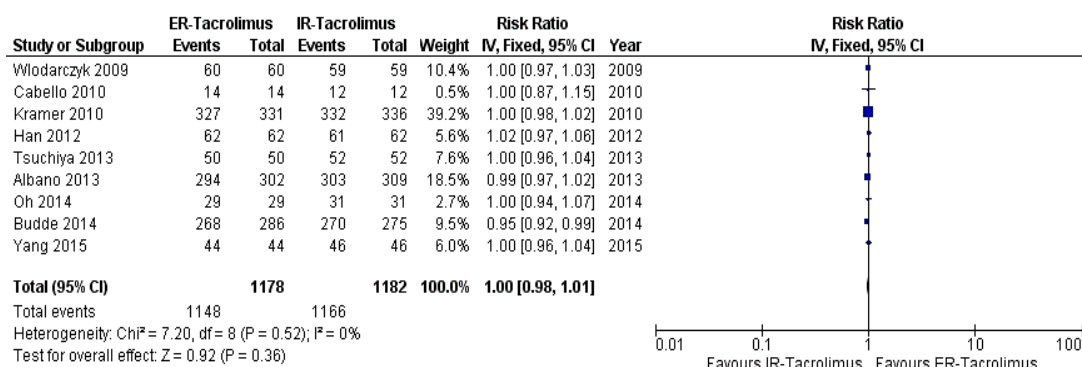
รูปที่ 17 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่ายเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

4.3.3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

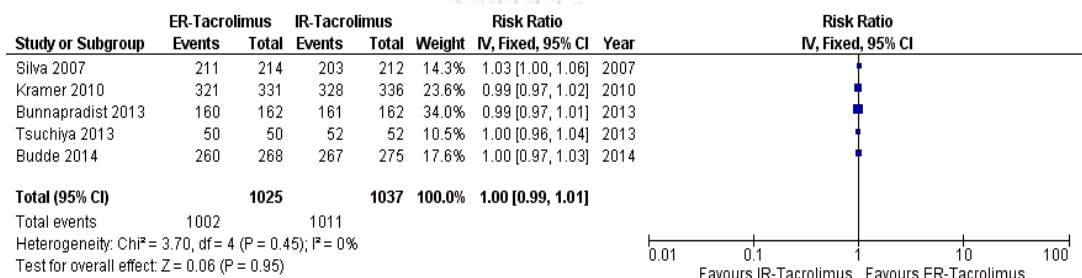
การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือนมีทั้งสิ้น 9 การศึกษา มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 7 การศึกษา [16, 18-22, 30] ที่ระยะเวลา 3 เดือน จำนวน 1 การศึกษา [23] และที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 1 การศึกษา [27] การศึกษาที่มีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 12 เดือน จำนวน 5 การศึกษา [17, 18, 22, 23, 29] ส่วนการศึกษาที่ประเมิน ผลลัพธ์ที่ระยะเวลา > 12 เดือนมีจำนวน 2 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาที่ระยะเวลา 2 ปี จำนวน 1 การศึกษา [24] และที่ระยะเวลา 4 ปี จำนวน 1 การศึกษา [69]

จากกราฟ forest plot เมื่อพิจารณาจากค่าไคสแควร์ของการรวมผลอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน, 12 เดือน และ > 12 เดือน พบว่าการศึกษาเหล่านี้มีความเป็นเอกพันธ์ ($p = 0.52$, $p = 0.45$ และ $p = 0.98$ ตามลำดับ) จึงใช้ fixed effect model ในการรวมผลการรักษา ค่า I^2 index ของการรวมผลที่ช่วงเวลาดังกล่าวมีค่าเท่ากับ 0% หมายถึงไม่มีความแตกต่างระหว่างงานวิจัย ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.98 - 1.01; $p = 0.36$) ระยะเวลา 12 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.99 - 1.01; $p = 0.95$) และระยะเวลา > 12 เดือน (RR 1.01, 95% CI 0.98 - 1.04; $p = 0.68$) (รูปที่ 18)

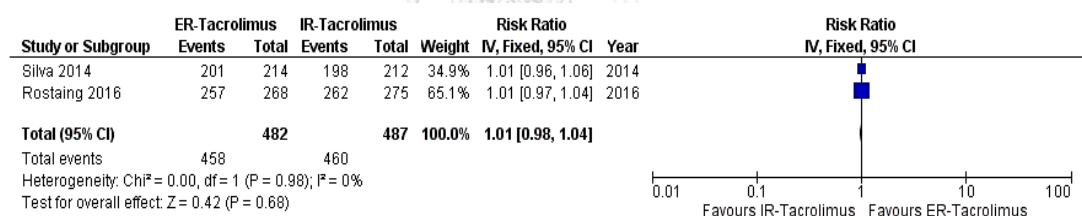
การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน หลังจากได้รับยา



การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 12 เดือน หลังจากได้รับยา



การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา > 12 เดือน หลังจากได้รับยา



รูปที่ 18 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

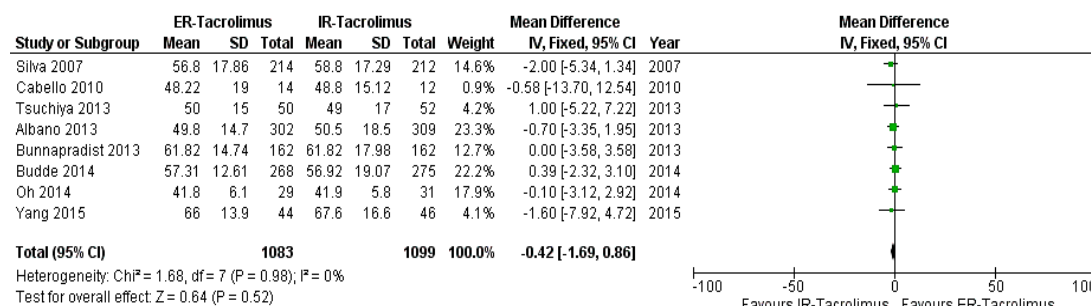
4.3.4 ค่าการทำงานของไต

การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตโดยประเมินจากค่า eGFR ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือนมีทั้งสิ้น 8 การศึกษา โดยทุกการศึกษามีการประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 6 เดือน ในจำนวนนี้มี 5 การศึกษาที่คำนวณค่า eGFR จากสมการ MDRD (modification of diet in renal disease) [17, 19, 20, 23, 30] มี 1 การศึกษาที่คำนวณโดยใช้ Nankivell method [21] อีก 2 การศึกษาไม่มีการรายงานวิธีที่ใช้ในการคำนวณ [22, 29] สำหรับรูปแบบการรายงานผล มี 3 การศึกษาที่รายงานค่า eGFR ในรูปกราฟ [22, 23, 29] ส่วนการศึกษานอื่น ๆ รายงานผลเป็นตัวเลขแสดงค่าเฉลี่ยและส่วน

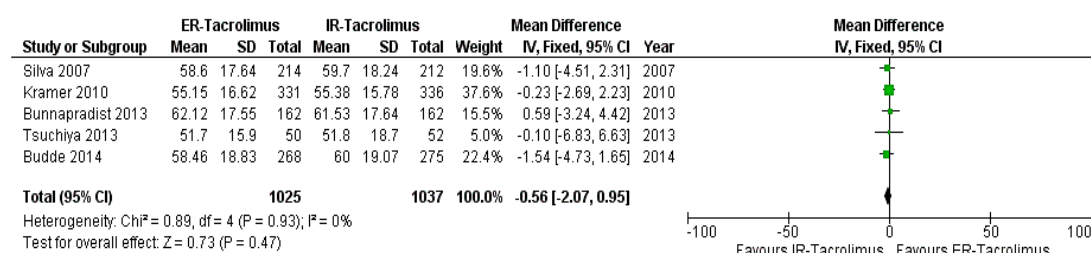
เบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า eGFR [17, 19-21, 30] มี 1 การศึกษาที่ไม่มีการรายงานส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ของค่า eGFR จึงใช้การคำนวณหาค่า pooled SD [29] การศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์ที่ระยะเวลา 12 เดือนมีทั้งสิ้น 5 การศึกษา [17, 18, 22, 23, 29] ในจำนวนนี้มี 3 การศึกษาที่คำนวณค่า eGFR จากสมการ MDRD [17, 18, 23] อีก 2 การศึกษาไม่มีการรายงานวิธีที่ใช้ในการคำนวณ [22, 29] มี 3 การศึกษาที่รายงานค่า eGFR โดยแสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน [17, 18, 22] อีก 2 การศึกษารายงานผลในรูปกราฟ [23, 29] มี 1 การศึกษาที่ไม่มีการรายงานส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ของค่า eGFR จึงใช้การคำนวณหาค่า pooled SD [29] ส่วนการศึกษาที่มีการประเมินค่า eGFR ที่ระยะเวลา > 12 เดือน มีเพียง 1 การศึกษา จึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์หรรวมผลการรักษาได้ โดยการศึกษาที่คำนวณค่า eGFR จากสมการ MDRD [24]

จากกราฟ forest plot เมื่อพิจารณาจากค่าไคสแควร์ของการรวมผลค่าการทำงานของไต ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน และ 12 เดือน พบว่าการศึกษาเหล่านี้มีความเป็นเอกพันธ์ ($p = 0.95$ และ $p = 0.93$ ตามลำดับ) จึงใช้ fixed effect model ในการรวมผลการรักษา ค่า I^2 index ของการรวมผลที่ช่วงเวลาดังกล่าวมีค่าเท่ากับคือ 0% หมายถึงไม่มีความแตกต่างระหว่างงานวิจัย จากการรวมผลการรักษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของค่า eGFR ระหว่างการรับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (WMD -0.42, 95% CI -1.69, 0.86; $p = 0.52$) และที่ระยะเวลา 12 เดือน (WMD -0.56, 95% CI -2.07, 0.95; $p = 0.47$) (รูปที่ 19)

ค่า eGFR ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน หลังจากได้รับยา



ค่า eGFR ที่ระยะเวลา 12 เดือน หลังจากได้รับยา



รูปที่ 19 ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่า eGFR (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

4.3.5 ผลลัพธ์ทางการรักษาอื่น ๆ

นอกจากผลลัพธ์ทางการรักษาดังกล่าวข้างต้นแล้ว ในการอภิวิเคราะห์ครั้งนี้ยังได้มีการประเมินผลลัพธ์ทางการรักษาอื่น ๆ ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาทาโครลิมีส ได้แก่ การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV infection) ความดันโลหิตสูง (hypertension) การเกิดเบาหวานหลังได้รับการปลูกถ่ายไต (new onset diabetes after transplantation, NODAT) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) และอาการสั่น (tremor) อย่างไรก็ตามในแต่ละการศึกษาไม่ได้ให้คำนิยามผลลัพธ์เหล่านี้ไว้เนื่องจากไม่ใช่ผลลัพธ์หลักที่ต้องการศึกษา เกณฑ์ที่ใช้การประเมินผลลัพธ์ทางการรักษาดังกล่าวจึงอาจมีความแตกต่างกัน จากการรวมผลการศึกษาพบว่าไม่มี ความแตกต่างของผลลัพธ์ทางการรักษาเหล่านี้ระหว่างการใช้ยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบ (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 แสดงผลลัพธ์ทางการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีส

Outcomes	No. of studies	Reference	N	RR (95% CI)	P	I ² (%)
CMV infection						
≤ 6 mo	2	[19, 27]	739	0.66 (0.34 - 1.28)	0.22	47
12 mo	4	[17, 18, 22, 23]	1738	1.30 (0.95 - 1.79)	0.11	0
> 12 mo	2	[24, 69]	969	1.00 (0.69 - 1.45)	0.99	17
Hypertension						
≤ 6 mo	3	[18, 19, 27]	1406	1.10 (0.86 - 1.41)	0.45	0
12 mo	2	[23, 29]	867	0.99 (0.74 - 1.33)	0.94	0
> 12 mo	2	[24, 69]	969	0.98 (0.81 - 1.19)	0.83	0
NODAT						
≤ 6 mo	2	[19, 29]	944	0.81 (0.55 - 1.19)	0.28	0
12 mo	3	[17, 22, 29]	852	0.95 (0.77 - 1.17)	0.64	0
Urinary tract infection						
≤ 6 mo	2	[19, 27]	739	0.91 (0.55 - 1.48)	0.69	0
12 mo	3	[18, 23, 29]	1534	0.89 (0.74 - 1.06)	0.20	0
Tremor						
≤ 6 mo	3	[18, 19, 27]	1406	1.00 (0.77 - 1.31)	0.98	0

การตีความ : อุบัติการณ์การติดเชื้อ cytomegalovirus ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา 6 เดือน (RR 0.66, 95% CI 0.34 - 1.28; p = 0.22), 12 เดือน (RR 1.30, 95% CI 0.95 - 1.79; p = 0.11) และ > 12 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.69 - 1.45; p = 0.99) นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะที่ระยะเวลา 6 เดือน (RR 0.91, 95% CI 0.55 - 1.48; p = 0.69) และ 12 เดือน (RR 0.89, 95% CI 0.74 - 1.06; p = 0.20)

ความดันโลหิตสูง : ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดความดันโลหิตสูงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา 6 เดือน (RR 1.10, 95% CI 0.86 -

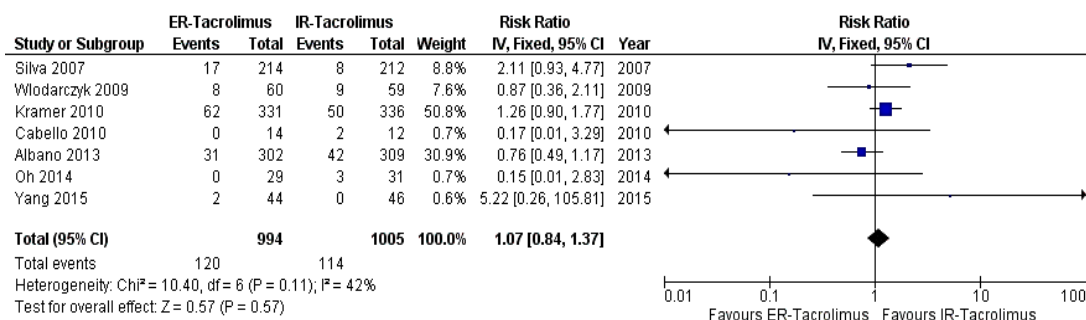
1.41; $p = 0.45$), 12 เดือน (RR 0.99, 95% CI 0.74 - 1.33; $p = 0.94$) และมากกว่า 12 เดือน (RR 0.98, 95% CI 0.81 - 1.19; $p = 0.83$).

การเกิดเบาหวานหลังได้รับการปลูกถ่ายไต : ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิดเบาหวานหลังได้รับการปลูกถ่ายไตที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 0.81, 95% CI 0.55 - 1.19; $p = 0.28$) และ 12 เดือน (RR 0.95, 95% CI 0.77 - 1.17; $p = 0.64$)

อาการสั้น : อุบัติการณ์การเกิดอาการสั้นไม่มีความแตกต่างกันที่ระยะเวลา 6 เดือน (RR 1.00, 95% CI 0.77 - 1.31; $p = 0.98$)

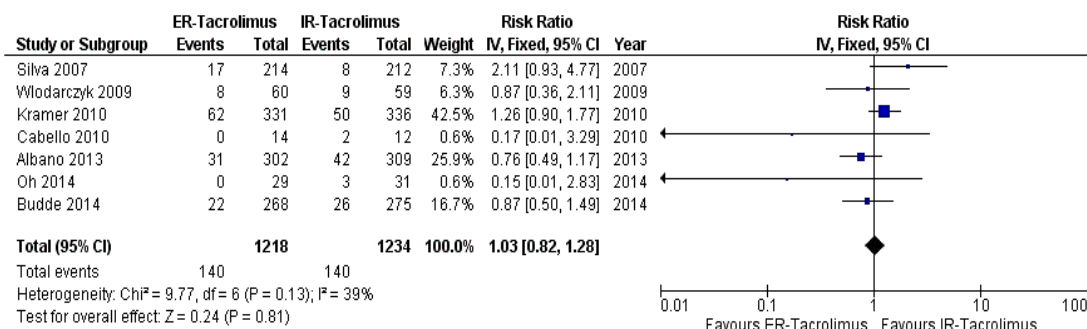
4.4 การวิเคราะห์ความไว

จากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าการศึกษาที่มีการเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Envarsus XR® โดยใช้อัตราส่วนการเปลี่ยนขนาดยาจาก 1 : 0.7 มิลลิกรัม กลุ่มที่เปลี่ยนรูปแบบยาเป็น Envarsus XR® มีค่า AUC_{0-24} และความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสใกล้เคียงกันกับกลุ่มที่ได้รับ Prograf® ต่อในขนาดยาเดิม [29] ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Advagraf® ที่พบว่าการศึกษาเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Advagraf® ในอัตราส่วนขนาดยา 1 : 1 มิลลิกรัม ทำให้มีค่า AUC_{0-24} และความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสมีค่าลดลงร้อยละ 10 - 30 [14] เนื่องจากผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คือ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจขึ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน มีการศึกษาของ Envarsus XR® อยู่ 1 การศึกษา [23] ผู้วิจัยจึงทำการทดสอบความไวโดยการนำการศึกษาที่ใช้ Envarsus XR® ออกจากการวิเคราะห์ จากการรวมผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 1.07, 95% CI 0.84 - 1.37; $p = 0.57$) (รูปที่ 20)



รูปที่ 20 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

การแบ่งประเภทของผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทตามระยะเวลาหลังจากปลูกถ่ายไต คือ ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกและผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ โดยมีการศึกษาพบว่าในระยะแรกของการปลูกถ่ายไตเป็นช่วงเวลาที่มีโอกาสเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันสูงกว่า [70, 71] เนื่องจากผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คือ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน มีการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่อยู่ 1 การศึกษา [30] ผู้วิจัยจึงทำการทดสอบความไวโดยการนำการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่อยู่ออกจากภาวะวิเคราะห์ จากการรวมผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน (RR 1.03, 95% CI 0.82 - 1.28; p = 0.81) (รูปที่ 21)



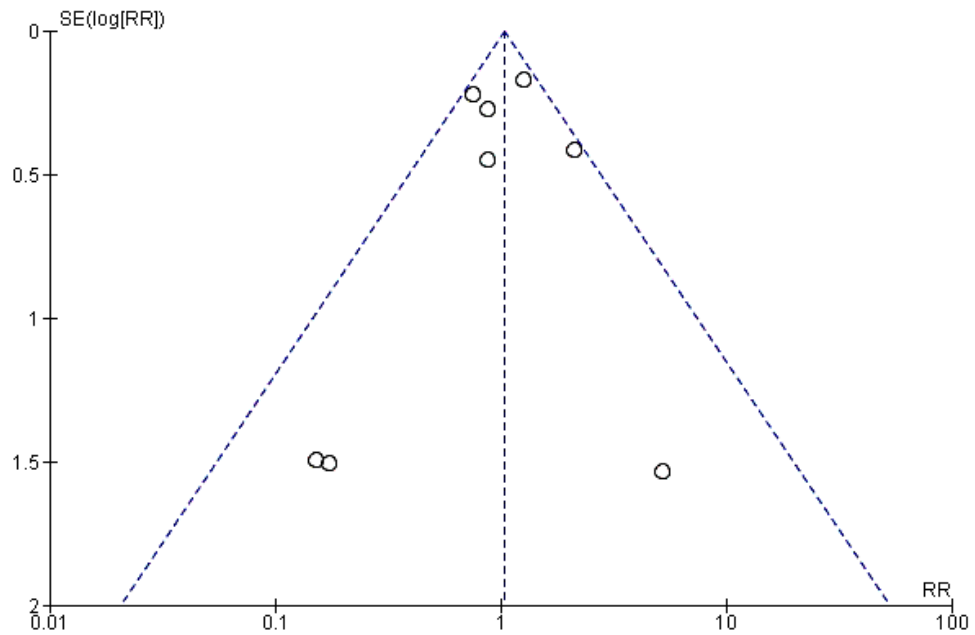
รูปที่ 21 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95) ของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน (ER-Tacrolimus) และรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (IR-Tacrolimus)

ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์จากการรวมผลอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือนจากทั้งหมด 8 การศึกษามีค่าเป็น 1.04 (0.83 - 1.29) เมื่อวิเคราะห์ความไวโดยการนำการศึกษาที่ใช้ Envarsus XR[®] ออกจากการวิเคราะห์ พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีค่าเป็น 1.07 (0.84 - 1.37) และเมื่อนำการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่อยู่ ออกจากการวิเคราะห์ พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีค่าเป็น 1.03 (0.82 - 1.28) ซึ่งถือว่ามี การเปลี่ยนแปลงไปจากความเสี่ยงสัมพัทธ์เดิมน้อยมาก และยังให้ผลการวิเคราะห์เช่นเดิมคือไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน แสดงให้เห็นว่ายังมีความมั่นคงของการรวมผลการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.5 อคติในการตีพิมพ์ CHULALONGKORN UNIVERSITY

การประเมินอคติในการตีพิมพ์โดยการสร้าง funnel plot ระหว่างแกนนอน (X) คือค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลา 6 เดือน และแกนตั้ง (Y) คือค่าความคลาดเคลื่อนของลอการิทึมของความเสี่ยงสัมพัทธ์ของแต่ละการศึกษา (รูปที่ 22) ร่วมกับการใช้สถิติทดสอบด้วย Egger's test พบว่า funnel plot ที่ได้มีความสมมาตร ($p = 0.568$) แสดงให้เห็นว่าการศึกษาที่นำมาอภิเคราะห์ในครั้งนี้ไม่มีอคติในการตีพิมพ์ กล่าวคือมีกระบวนการสืบค้นที่สามารถรวบรวมงานวิจัยได้ครอบคลุมเพียงพอ โดยมีทั้งงานวิจัยที่ให้ผลลัพธ์ทางการรักษาในเชิงบวกและเชิงลบ



รูปที่ 22 Funnel plot ของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 8 การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นาน กับรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน
(Egger's bias 0.63, 95%CI -1.91 - 3.16; $p = 0.568$)

บทที่ 5

อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ และสรุปผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

การอภิวเคราะห์ครั้งนี้ใช้วิธีการสืบค้นข้อมูลที่ครอบคลุมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 13 การศึกษา มีจำนวนประชากรรวมในงานวิจัยเท่ากับ 3,101 ราย จากผลการศึกษาถึงแม้ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างยาทั้งสองรูปแบบซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้ [25] แต่การอภิวเคราะห์ครั้งนี้เป็นการรวมผลจากจำนวนงานวิจัยที่มากขึ้น ประชากรรวมมีจำนวนที่มากขึ้นจึงช่วยยืนยันผลได้ว่าการได้รับยาทั้งสองรูปแบบให้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการรวมผลอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่ายและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวมากกว่า 1 ปี ซึ่งยืนยันได้ว่าการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบให้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ไม่แตกต่างกันแม้ในระยะยาว แต่อย่างไรก็ตามการรวมผลในระยะยาวเป็นการรวมผลการศึกษาเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น

การอภิวเคราะห์ก่อนหน้ามีการรวบรวมงานวิจัยจนถึงปี พ.ศ. 2554 และได้รับการตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2556 [25] มีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 การศึกษา ซึ่งทั้งหมดเป็นการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรก จำนวนประชากรรวมในงานวิจัยจำนวน 1,912 คน ส่วนในการอภิวเคราะห์ฉบับนี้มีทั้งการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกจำนวน 11 การศึกษา และการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จำนวน 2 การศึกษา อายุและเพศของผู้เข้าร่วมงานวิจัยของการอภิวเคราะห์ทั้งสองฉบับมีความใกล้เคียงกัน และเป็นประชากรที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันต่ำ ยกเว้นการศึกษาของ Cabello และคณะ ซึ่งศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 26 ราย ที่ได้รับการบริจาคไตจากผู้บริจาคที่เป็น expanded criteria donor (ECD) จึงจัดเป็นประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการปฏิเสธไตเฉียบพลัน [28] ซึ่งการศึกษานี้ถูกรวมอยู่ในการอภิวเคราะห์ทั้งสองฉบับ ประชากรส่วนใหญ่ของการอภิวเคราะห์ฉบับก่อนหน้านี้นี้คือประชากรคนผิวขาว แต่ในการอภิวเคราะห์ฉบับนี้มีสัดส่วนของประชากรชาวเอเชียเพิ่มมากขึ้น โดยมีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้จำนวน 3 การศึกษา [16, 21, 31] และประเทศญี่ปุ่นจำนวน 1 การศึกษา [22] ดังนั้นจึงสามารถอ้างอิงผลการศึกษาที่ได้ไปสู่ประชากรที่มีเชื้อชาติหลากหลายมากขึ้น เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมิน BPAR ในการอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้นี้จะใช้เกณฑ์ของ Banff 1997 ในขณะที่การอภิวเคราะห์ฉบับนี้จะมีทั้งการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ Banff 1997 และ Banff 2007 ในการอ้างอิง

อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันของการอภิวเคราะห์ฉบับนี้และการอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้ มีความใกล้เคียงกัน คือ การศึกษาของ Ho และคณะ ซึ่งมีการรวบรวมงานวิจัยจนถึงปี พ.ศ. 2554 ได้รวมผลการปฏิเสธไตเฉียบพลันจาก 4 การศึกษาในผู้ได้รับปลูกถ่ายไตระยะแรก พบอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันร้อยละ 0 - 18.6 ที่ระยะเวลา 6 เดือน และร้อยละ 7.5 - 19.4 ที่ระยะเวลา 12 เดือน [25] ส่วนอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันของการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ภายหลังปี พ.ศ. 2554 เท่ากับร้อยละ 0 - 13.6 ที่ระยะเวลา 6 เดือน และร้อยละ 10 - 17.3 ที่ระยะเวลา 12 เดือน ส่วนการศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่จะมีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 0 - 4.5 ที่ระยะเวลา 6 เดือน และร้อยละ 0.62 - 2.47 ที่ระยะเวลา 12 เดือน

ผลการประเมินอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันพบว่า ไม่มีความแตกต่างของการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับผลการอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้ [72] แสดงให้เห็นว่าถึงแม้จะมีการรวมผลในกลุ่มประชากรที่มีจำนวนมากขึ้น แต่ก็ไม่พบความแตกต่างกันของอัตราการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประชากรที่มีความเสี่ยงปานกลาง และใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงที่ประกอบไปด้วย ทาโครลิมีส โมโคฟีโนเลต โมฟีติล (mycophenolate mofetil) และ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) โดยมีเป้าหมายของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสอยู่ในช่วง 5 - 16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 1 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต และ 4 - 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่ระยะเวลาหลังจาก 1 เดือนเป็นต้นไป ดังนั้นอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันจึงเกิดค่อนข้างต่ำ

นอกจากนี้ผลการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความร่วมมือในการใช้ยาทั้งสองรูปแบบยังมีความขัดแย้งกัน โดยมีการศึกษาที่พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาระหว่างการได้รับยาทั้งสองรูปแบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [73] ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งกลับพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นานมีการรับประทานยาถูกต้องมากกว่า แต่ในการออกแบบการศึกษานี้ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบออกฤทธิ์นานจะได้รับการเปลี่ยนยาชนิดอื่น ๆ ที่รับประทานร่วมด้วยให้เป็นยาในรูปแบบที่สามารถรับประทานวันละ 1 ครั้ง ดังนั้นผลของการรับประทานยาได้ถูกต้องจึงไม่ใช่ผลจากการเปลี่ยนรูปแบบยาทาโครลิมีสเพียงอย่างเดียว [13] ซึ่งต่างกับการศึกษาที่นำมาอภิวเคราะห์ในครั้งนี้ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันเฉพาะรูปแบบของยาทาโครลิมีสเพียงอย่างเดียวเท่านั้น โดยในทุกการศึกษาผู้ป่วยทุกรายยังต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยาทาโครลิมีส คือ โมโคฟีโนเลต โมฟีติล ซึ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง ดังนั้นความแตกต่างของรูปแบบยาทาโครลิมีสเพียงอย่างเดียวจึงอาจไม่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา

จากการวิเคราะห์ความไวโดยนำการศึกษาที่ใช้ Envarsus XR[®] ออกจากการรวมผลอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เปลี่ยนแปลงจาก 1.04 (0.83 - 1.29) เป็น 1.07

(0.84 - 1.37) และจากการนำการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ออกจากการวิเคราะห์ พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีค่าเปลี่ยนแปลงจาก 1.04 (0.83 - 1.29) เป็น 1.03 (0.82 - 1.28) ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เปลี่ยนแปลงไปไม่มากนัก และให้ผลการรักษาคงเดิมคือไม่พบความแตกต่างของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน จึงสามารถวิเคราะห์ผลโดยรวม การศึกษาของ Advagraf® ก็การศึกษาของ Envarsus XR® ได้ และสามารถรวมผลการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกกับการศึกษาในผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ได้โดยที่ยังมีความมั่นคงของผลการวิเคราะห์ ผลที่ได้จากการวิเคราะห์รวมของอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันจึงสามารถอ้างอิงไปสู่ประชากรทั้งที่ได้รับ Advagraf® หรือ Envarsus XR® และทั้งในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกหรือผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ได้

การรอดของไตที่ปลูกถ่ายในช่วง 1 ปีแรก มีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์จำนวน 11 การศึกษา ผลจากการวิเคราะห์พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดของไตระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีส ทั้งสองรูปแบบ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในช่วง 1 ปีแรกยังมีอัตราการรอดของไตที่ค่อนข้างสูงคือ ทุกการศึกษาที่มีอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่ายมากกว่าร้อยละ 90 [16-23, 27, 29, 30] โดยมี 7 การศึกษาที่พบอัตราการรอดของไตมากกว่าร้อยละ 95 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม [16, 20-23, 29, 30] ส่วนการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปี มี 2 การศึกษาที่มีอัตราการรอดของไตร้อยละ 88.1 และ 85.4 [69], ร้อยละ 95.8 และ 94.4 [24] ในผู้ที่ได้รับยาแบบออกฤทธิ์นานและออกฤทธิ์ทันทีตามลำดับ ซึ่งจากการรวมผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของไตระหว่างการได้รับยาทั้งสองรูปแบบ สอดคล้องกับรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยที่รายงานอัตราการรอดของไตใน 1 ปีแรกหลังจากปลูกถ่ายไตมากกว่าร้อยละ 90 โดยในปีล่าสุดคือ พ.ศ 2557 - 2559 มีอัตราการรอดของไตใน 1 ปีแรกหลังจากปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 95 - 98 ส่วนการเก็บข้อมูลในระยะยาวเป็นเวลา 5 ปีจะพบอัตราการรอดของไตลดลงคืออยู่ในช่วงร้อยละ 70 - 95 [72] การรวมผลการศึกษาในช่วง 1 ปีแรกจึงอาจยังไม่เห็นผลของอัตราการรอดของไต ดังนั้นเป้าหมายการรักษาในปัจจุบันจึงเป็นการติดตามประเมินอัตราการรอดของไตในระยะยาวซึ่งอาจจะพบความแตกต่างทางด้านประสิทธิภาพของยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบได้ โดยหากมีจำนวนการศึกษาในระยะยาวเพิ่มมากขึ้น หรือมีการติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลายาวนานมากขึ้น การรวมผลการศึกษาจะช่วยยืนยันผลของอัตราการรอดของไตในระยะยาวได้ดียิ่งขึ้น

การรอดชีวิตของผู้ป่วยในช่วง 1 ปีแรก มีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์จำนวน 11 การศึกษา ผลจากการวิเคราะห์พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระหว่างการได้รับยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในช่วง 1 ปีแรกยังมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ค่อนข้างสูงคือ ทุกการศึกษาที่มีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 95 [16-23, 27, 29, 30] โดยมี บางการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการรอดชีวิตทั้งหมดที่ระยะเวลา 6 เดือน [21, 30] และ 12

เดือน [22] ส่วนการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปี มี 2 การศึกษาที่มีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ร้อยละ 93.8 และ 93.2 [69], ร้อยละ 95.9 และ 95.3 [24] ในผู้ที่ได้รับยาในรูปแบบออกฤทธิ์นานและออกฤทธิ์ทันทีตามลำดับ การรวมผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตระหว่างการได้รับยาทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลามากกว่า 1 ปี ซึ่งสอดคล้องกับรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยที่รายงานอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน 1 ปีแรกหลังจากปลูกถ่ายไตมากกว่าร้อยละ 95 โดยในปีล่าสุดคือ พ.ศ. 2557 - 2559 มีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 ปีแรกหลังจากปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 96 - 99 ส่วนการศึกษาในระยะยาว 5 ปีจะพบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงคืออยู่ในช่วงร้อยละ 80 - 95 [73] ดังนั้นการติดตามผลการศึกษาในระยะยาวจึงอาจช่วยยืนยันผลของความแตกต่างทางด้านประสิทธิภาพของยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบได้ โดยหากมีจำนวนการศึกษาในระยะยาวมากขึ้น การรวมผลการศึกษาจะช่วยยืนยันความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตของผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งสองกลุ่มได้ดียิ่งขึ้น

สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าการทำงานของไตโดยประเมินจากค่า eGFR มีจำนวน 8 การศึกษา ใช้วิธีการวิเคราะห์โดยหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับการอภิวิเคราะห์ก่อนหน้านี้ที่รวมผลจาก 3 การศึกษาและแสดงผลการศึกษาโดยหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ปรับมาตรฐาน (standardized mean difference) [25]

การประเมินความเสี่ยงของอคติของการศึกษาที่นำมาอภิวิเคราะห์ทั้งหมด 13 การศึกษา พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษารูปแบบ “open-label” จึงมีโอกาสที่จะทำให้เกิดอคติจากการไม่ได้ปกปิดผู้เข้าร่วมงานวิจัยและบุคคลอื่น ๆ ที่มีส่วนร่วมในงานวิจัยได้ นอกจากนี้ในการประเมินผลลัพธ์ถึงแม้ผู้วิจัยพิจารณาแล้วว่าการปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อจัดเป็น objective outcome ซึ่งการไม่ปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ไม่ส่งผลต่อการอ่านผลการตรวจชิ้นเนื้อ แต่อย่างไรก็ตามเกณฑ์ในการตรวจชิ้นเนื้อที่ใช้ก็มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา โดยบางการศึกษาจะมีตรวจชิ้นเนื้อเมื่อมีอาการทางคลินิกหรือมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ [17-19, 69] บางการศึกษาจะใช้การตรวจตามระเบียบการ (protocol) [22] ในขณะที่การศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีการให้รายละเอียดเกี่ยวกับเกณฑ์ในการตรวจชิ้นเนื้อ [16, 20, 21, 23, 24, 27, 29, 30] นอกจากนี้เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึงปี พ.ศ. 2558 (ค.ศ. 2007 ถึงปี ค.ศ. 2015) มีการใช้เกณฑ์ของ Banff criteria ในฉบับที่ตีพิมพ์ในปีที่แตกต่างกัน จึงอาจทำให้การอ่านผลการตรวจชิ้นเนื้อมีความแตกต่างกันได้

การอภิวิเคราะห์ฉบับนี้มีจุดแข็งดังนี้คือ 1) มีการรวบรวมการศึกษาจากแหล่งข้อมูลที่ครบถ้วนจากแหล่งข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมด 6 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Cochrane library,

EMBASE, Scopus, Web of Science และ CINAHL โดย 3 ฐานข้อมูลแรกเป็นฐานข้อมูลที่ควรมีการสืบค้นสำหรับการอภิเคราะห์ที่แนะนำโดย Cochrane Collaboration และผู้วิจัยยังได้มีการสืบค้นงานวิจัยจากแหล่งข้อมูลอื่น ๆ ได้แก่ การลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิก จากเอกสารอ้างอิงของบทความที่เกี่ยวข้อง และการตามรอยการอ้างอิงจากงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา โดยไม่มีการจำกัดภาษาในการตีพิมพ์ จึงทำให้ได้ผลการสืบค้นที่คาดว่าจะครอบคลุมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด และ 2) การวิเคราะห์ อภิธานในครั้งนี้ได้จำนวนการศึกษาเพิ่มมากขึ้น ผลรวมของประชากรในงานวิจัยของแต่ละผลลัพธ์ในการศึกษามีจำนวนมากกว่า 2,000 ราย ซึ่งเทียบเคียงได้กับการทำวิจัยในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ และ 3) การประเมินภาวะวิวิธพันธ์ทางสถิติพบว่าในการรวมผลลัพธ์ทางการรักษาได้แก่ อัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน อัตราการรอดของไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและค่าการทำงานของไต การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีความเป็นเอกพันธ์สามารถรวมผลการรักษาเข้าด้วยกันได้ โดยอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลันมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการปฏิเสธไตเฉียบพลันมีความแตกต่างกัน ในขณะที่การรวมผลลัพธ์ทางการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ อัตราการรอดของไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและค่าการทำงานของไตพบว่างานวิจัยที่นำมารวมผลการรักษาไม่มีความแตกต่างของผลจากงานวิจัย ดังนั้นผลลัพธ์รวมจากการวิเคราะห์เหล่านี้จึงมีความน่าเชื่อถือและช่วยยืนยันผลของการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้ได้

อย่างไรก็ตามงานวิจัยฉบับนี้ยังมีข้อจำกัดคือ 1) ในการประเมินค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่า eGFR ข้อมูลจากการศึกษาบางการศึกษาเป็นข้อมูลที่ได้จากกราฟหรือเป็นตัวเลขที่ได้จากการคำนวณ จึงอาจมีความคาดเคลื่อนของตัวเลขที่นำมาวิเคราะห์อาจผิดไปจากข้อมูลที่เป็นจริงเล็กน้อย [22, 23, 29] 2) มีการศึกษาที่มีการประเมินค่าการทำงานของไตในระยะยาวมากกว่า 1 ปี จำนวน 2 การศึกษา โดยมี 1 การศึกษารายงานผลเป็นตัวเลขแสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า eGFR [24] และอีก 1 การศึกษารายงานผลในรูปกราฟแสดงค่า creatinine clearance โดยไม่ได้แสดงส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน [69] จึงไม่สามารถรวมผลการรักษาได้ เนื่องจากข้อมูลในการวิเคราะห์ไม่ครบถ้วน ดังนั้นหากมีจำนวนการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์เพิ่มมากขึ้นก็จะช่วยยืนยันผลของการใช้ยาทาโครลิมีสทั้งสองรูปแบบที่มีต่อการทำงานของไตในระยะยาวได้ และ 3) การศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปียังมีจำนวนการศึกษาค่อนข้างน้อยเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ซึ่งหากมีจำนวนการศึกษาในระยะยาวมากขึ้นก็จะช่วยยืนยันผลลัพธ์ทางการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

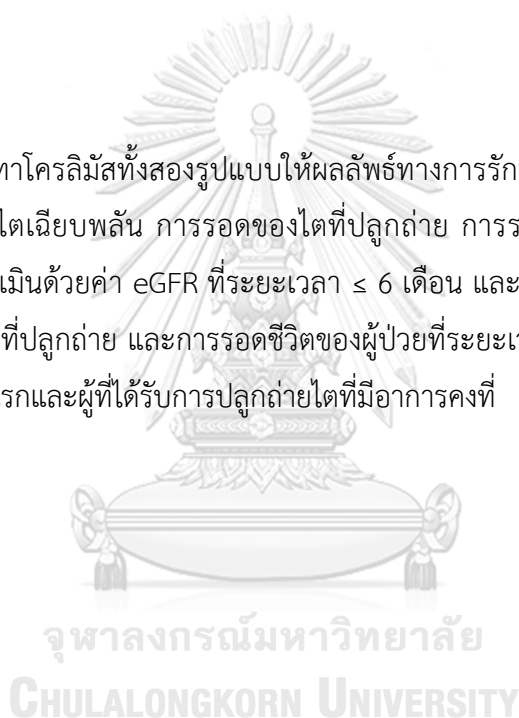
5.2 ข้อเสนอแนะ

1. ในปัจจุบันการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปีที่ได้รับการตีพิมพ์แล้วมีเพียง 2 การศึกษา ซึ่งหากในอนาคตมีการรวบรวมงานวิจัยได้มากขึ้น ก็จะช่วยยืนยันผลลัพธ์ทางการรักษาได้ดียิ่งขึ้น จึงควรมีการติดตามรายงานการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 1 ปี

2. จากผลการวิเคราะห์ช่วยยืนยันผลได้ว่าการได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบให้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการศึกษาต่อไปอาจเป็นการศึกษาเพื่อประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หรือประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร

5.3 สรุปผลการวิจัย

การได้รับยาทาโครลิมัสทั้งสองรูปแบบให้ผลลัพธ์ทางการรักษาไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาจากอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน การรอดของไตที่ปลูกถ่าย การรอดชีวิตของผู้ป่วย และค่าการทำงานของไตเมื่อประเมินด้วยค่า eGFR ที่ระยะเวลา ≤ 6 เดือน และ 12 เดือน ตลอดจนผลในระยะยาวต่อการรอดของไตที่ปลูกถ่าย และการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา > 12 เดือน ทั้งในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระยะแรกและผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่



รายการอ้างอิง

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: S1-S155.
2. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: กรุงเทพฯเวชสาร; 2557.
3. Ligteneberg G, Hene RJ, Blankestun PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(2): 368-73.
4. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *The Lancet.* 2002; 359(9308): 741-6.
5. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation.* 2002; 73(5): 775-82.
6. Jurewicz WA. Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(suppl 1): i7-i11.
7. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, Cleutjens J, Vlaminck H, Vanrenterghem Y, et al. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant.* 2007; 21(3): 344-51.
8. Tielen M, van Exel J, Laging M, Beck DK, Khemai R, van Gelder T, et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant.* 2014: 1-9.
9. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12(2): 388-99.

10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายการยาใหม่แบบมีเงื่อนไข (NC) ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียน ปี พ.ศ. 2557 [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 2559 กันยายน 2]. เข้าถึงได้จาก: http://drug.fda.moph.go.th/zone_service/files/con_57.pdf
11. Veloxis Pharmaceuticals. Product [Internet]. 2016 [cited 2016 August 14]. Available from: <http://www.veloxis.com/products.cfm>
12. van Boekel GAJ, Kerkhofs CHH, Hilbrands LB. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clin Ther.* 2013; 35(11): 1821-9.
13. Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: A randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2013; 95(2): 333-40.
14. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54: 993-1025.
15. Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): A phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 96(2): 191-7.
16. Han DJ, Park JB, Kim YS, Kim SJ, Ha J, Kim HC, et al. A 39-month follow-up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified-release tacrolimus (FK506E)-based immunosuppression regimen. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 115-7.
17. Silva HT, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo renal transplantation: A randomized phase III Study. *Am J Transplant.* 2010; 10(12): 2632-43.
18. de noKrämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva Jr HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguié E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: A randomized phase III Study. *Am J Transplant.* 2010; 10(12): 2632-43.
19. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N, et al. OSAKA trial: A randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation.* 2013; 96(10): 897-903.
20. Cabello M, García P, González-Molina M, Díez de los Ríos MJ, García-Sáiz M, Gutiérrez C, et al. Pharmacokinetics of once- versus twice-daily tacrolimus formulations

in kidney transplant patients receiving expanded criteria deceased donor organs: A single-center, randomized study. *Transplant Proc.* 2010; 42(8): 3038-40.

21. Oh C-K, Huh KH, Lee JS, Cho HR, Kim YS. Safety and efficacy of conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus one month after transplantation: randomized controlled trial in adult renal transplantation. *Yonsei Med J.* 2014; 55(5): 1341-7.

22. Tsuchiya T, Ishida H, Tanabe T, Shimizu T, Honda K, Omoto K, et al. Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: Prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus. *Transplantation.* 2013; 96(2): 198-204.

23. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: One-year results of phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant.* 2014; 14(12): 2796-806.

24. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva Jr HT, et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(4): 648-59.

25. Ho ETL, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation.* 2013; 95(9): 1120-8.

26. Albano L. Efficacy and optimised dosing in tacrolimus prolonged release vs tacrolimus immediate release-based therapy in renal transplantation-the OSAKA study. *Am J Transplant.* 2011; 11(s2): 125.

27. Włodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: A randomized, open-label trial. *Am J Transplant.* 2009; 9(11): 2505-13.

28. Alloway RM. A phase 2 randomized study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of LCP-Tacro tablets once-a-day vs Prograf capsules twice-a-day in de novo kidney transplants. *Am J Transplant.* 2011; 11(s2): 335.

29. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): The phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant*. 2013; 13(3): 760-9.
30. Yang SS, Choi JY, Cho WT, Park JB, Kim SJ. A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, ADVAGRAF, versus tacrolimus twice daily, PROGRAF, in stable renal recipients (SINGLE). *Transplant Proc*. 2015; 47(3): 617-21.
31. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2557. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: กรุงเทพฯเวชสาร; 2558.
32. สาลิน วัฒนาทร. Overview of renal replacement therapy. ใน: ดาราพร รุ่งพราย, บรรณาธิการ. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคไตสำหรับเภสัชกร. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัทประชาชน จำกัด; 2558. หน้า 227-47
33. Ganji M-R, Broumand B. Acute cellular rejection. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2007; 1(2): 54-6.
34. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014; 14: 272-83.
35. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med*. 2000; 2(4): 1-23.
36. Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(8):595-601.
37. American Pharmacist Association. Drug information handbook. 22nd ed. Ohio: Lexi-Comp; 2014.
38. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(10): 623-53.
39. European Medicines Agency. Prograf: Summary of product characteristics [Internet]. 2016 [cited 2016 October 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Prograf_30/WC500009697.pdf.
40. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products - Prograf [Internet]. 2017 [cited 2017 March 16]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index>.

cfm?event= overview.process&ApplNo=050708

41. European Medicines Agency. Advagraf: Summary of Product Characteristics [Internet]. 2016 [cited 2016 August 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000712/WC500022234.pdf http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000712/WC500022237.pdf.

42. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products - Advagraf [Internet]. 2017 [cited 2017 March 16]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204096>

cfm?event=overview.process&ApplNo=204096

43. European Medicines Agency. Envarsus: Summary of Product Characteristics [Internet]. 2016 [cited 2016 August 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002655/WC500170415.pdf

44. Veloxis Pharmaceuticals. MeltDose[®] Technology [Internet]. 2016 [cited 2016 August 14]. Available from: <http://www.veloxis.com/technology.cfm>

45. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products - Envarsus XR [Internet]. 2017 [cited 2017 March 16]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206406>

46. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. 2016 [cited 2016 October 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC5000700

47. Andrés A, Delgado-Arranz M, Morales E, Dipalma T, Polanco N, Gutierrez-Solis E, et al. Extended-release tacrolimus therapy in de novo kidney transplant recipients: single-center experience. *Transplant Proc.* 2010; 42(8): 3034-7.

48. Wu S, Tsai H, Tsai P, Hung T, Chang H, Lian J. Conversion to prolonged release tacrolimus formulation in stable kidney transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143: 1-5.

49. Stiff F, Stolk LML, Undre N, van Hooff JP, Christiaans MHL. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 97: 775-80.

50. Shuker N, Cadogan M, van Gelder T, Roodnat JI, Kho MML, Weimar W, et al. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus does not reduce inpatient variability in tacrolimus exposure. *Ther Drug Monit.* 2015; 37: 262-9.
51. นงลักษณ์ วิรัชชัย. การอภิวเคราะห์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: นิชินแอดเวอร์ไทซ์ ingsrip; 2542.
52. อิศรางค์ นุชประยูร. บทปริทัศน์อย่างเป็นระบบ. ใน: พิเชษฐ สัมปทานุกูล, บรรณาธิการ. หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จในแนวทางปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์วิทยาการวิจัย แพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555. หน้า 215-30.
53. Egger M, Smith GD. Principles of and procedures for systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic review in health care: Meta-analysis in context.* 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2007.
54. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control Clin Trials.* 1996; 17(1): 1-12.
55. Center for evidence in transplantation. Assessment of randomized controlled trials [Internet]. 2016 [cited 2016 May 30] Available from: http://www.transplantevidence.com/library_rct.php
56. Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [Internet]. 2016 [cited 2016 May 30]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
57. Huedo-Medina T, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, J. B. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index?. *Psychol Methods.* 2006; 11(2): 193-206.
58. เชษฐา งามจรัส. การประเมินความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในการวิเคราะห์เมตา. *ศรีนครินทร์เวชสาร.* 2009; 24(2): 142-7..
59. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ.* 1998; 316(7124): 61-6.
60. สาวิตรี เกตุเอมม เนติ สุขสมบุรณ์, นลินี พูนทรัพย์. อภิวเคราะห์เบื้องต้น (ABC of meta-analysis) [อินเทอร์เน็ต]. 2549 [เข้าถึงเมื่อ 30 พฤษภาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.thaihp.prg/index.php?option=other_detail&lang=th&id=24&sub=26

61. Liu JLY. The role of the funnel plot in detecting publication and related biases in meta-analysis. *Evid-based Dent*. 2011; 12(4): 121-2.
62. Prasopkittikun T. The Interpretation of forest plot. *J Nurs Sci*. 2009; 27(2): 14-21.
63. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014; 383(9921): 955-62.
64. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264-9.
65. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339: b2700.
66. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic reviews: CDR's guidance for undertaking review in health care*. 3 ed. York: York Publishing Services Ltd; 2009.
67. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414): 557-60.
68. Lee J, Huh K, Lee J, Oh C, Cho H, Kim Y. Multicenter clinical investigation for the safety and efficacy of Advagraf(R) (extended release tacrolimus) versus Prograf(R) (tacrolimus) in de novo kidney recipients after 1 month of transplantation: preliminary results. *The Journal of the Korean Society for Transplantation*. 2012; 26(4): 254-60.
69. Silva HTJ, Yang HC, Meier-Kriesche H-U, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014; 97(6): 636-41
70. Yoon H, Song J, Hyoung B, Hwang H, Lee S, Jeon Y, et al. Comparison of long-term outcomes between spousal transplants and other living unrelated donor transplants: Single-center experience. *Nephron Clin Pract*. 2009; 113: c241-c9.
71. Naesensa M, Bergerc S, Bianconed L, Crespoe M, Djamalig A, Hertigh A, et al. Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: A review. *Nephrologia*. 2016; 36(5): 469-80.

72. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2559. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: กรุงเทพฯเวชสาร; 2560.
73. Jirasiritham S, Kantachuversiri S, Inksatid A, Sumethkul V, Jirasiritham S, Thirapanich W. Adherence to immunosuppression after conversion of twice-daily Tacrolimus to once-daily Tacrolimus in stable kidney transplant patients in Thailand: A prospective study. *Transplantation*. 2016; 100(7): S716.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลการคัดเลือกงานวิจัย

การคัดกรองจากบทคัดย่อ

No	Year	Title	Abstract Screening	Reason for exclusion (Meet at least 1 requirement)
....	<input type="checkbox"/> Include <input type="checkbox"/> Exclude	No abstract: <input type="checkbox"/> Book <input type="checkbox"/> Letter to editor <input type="checkbox"/> Expert opinion <input type="checkbox"/> Editorial <input type="checkbox"/> Commentary <input type="checkbox"/> Others..... ----- <input type="checkbox"/> Animal study <input type="checkbox"/> Review <input type="checkbox"/> Meta-analysis <input type="checkbox"/> Case report <input type="checkbox"/> Not KTRs population <input type="checkbox"/> Pediatric KTRs <input type="checkbox"/> Not relevant <input type="checkbox"/> Conversion study <input type="checkbox"/> Observational study

การประเมินจากงานวิจัยฉบับเต็ม

No	Year	Title	Full-text Assessment	Reason for exclusion (Meet at least 1 requirement)
.....	<input type="checkbox"/> Include <input type="checkbox"/> Exclude	<input type="checkbox"/> Abstract-only publication Population: <input type="checkbox"/> Not KTRs population <input type="checkbox"/> Pediatric KTRs <input type="checkbox"/> Dual-organ transplantation <input type="checkbox"/> Not report KTRs data <input type="checkbox"/> Duplicate population Intervention & Comparator: <input type="checkbox"/> Not compare ER-Tac vs IR-Tac Outcomes: <input type="checkbox"/> Pure PK study <input type="checkbox"/> No outcomes of interest reported Study design: <input type="checkbox"/> Conversion study <input type="checkbox"/> Observational study <input type="checkbox"/> Others.....

ภาคผนวก ข
แบบประเมินคุณภาพของงานวิจัย

Cochrane Risk of Bias assessment

No		
Study ID		
Domain	Risk of bias (low, high, unclear)	Support for judgment	Location in text
Random sequence generation (selection bias)			
Allocation concealment (selection bias)			
Blinding of participants and personnel (performance bias)			
Blinding of outcome assessment (detection bias)			
Incomplete outcome data (attrition bias)			
Selective outcome reporting (reporting bias)			
Baseline imbalance (other bias)			

ลักษณะของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

Patient characteristics

No	Study ID	Number of participants			KTRs	Eligible criteria		Age (year)		Sex (% male)	
								Mean \pm SD			
		Total	ER	IR		Inclusion	Exclusion	ER	IR	ER	IR

เมื่อ ER = Extended-release tacrolimus, IR = Immediate-release tacrolimus

ลักษณะของผู้เข้าร่วมงานวิจัย (ต่อ)

Patient characteristics (continue)

No	Study ID	Race (%)						PRA (%)		Cold ischemia time (hr)		Dialysis vintage (yr)	
		White		Black		Asian		Mean \pm SD		Mean \pm SD		Mean \pm SD	
		ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR	ER	IR

เมื่อ ER = Extended-release tacrolimus, IR = Immediate-release tacrolimus

ข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์

Data for analysis: Binary outcomes

Binary Outcomes		Study ID	ER-Tac		IR-Tac		BPAR evaluation	
			Events	n	Events	n	Central	Local
BPAR	≤ 6 mo							
	12 mo							
	> 12 mo							
Graft survival	≤ 6 mo							
	12 mo							
	> 12 mo							
Patient survival	≤ 6 mo							
	12 mo							
	> 12 mo							

เมื่อ ER-Tac = Extended-release tacrolimus, IR-Tac = Immediate-release tacrolimus

ข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ (ต่อ)

Data for analysis: Continuous outcome

Continuous outcomes		Study ID	ER-Tac			IR-Tac			Renal function	
			mean	SD	n	mean	SD	n	eGFR	CrCl
Renal function	6 mo									
	12 mo									
	> 12 mo									

เมื่อ ER-Tac = Extended-release tacrolimus, IR-Tac = Immediate-release tacrolimus

ภาคผนวก ง

วิธีการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed
ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	(kidney) AND transplant*	134,067
#2	Population	(renal) AND transplant*	105,596
#3	Population	“Kidney Transplantation”[Mesh]	88,598
#4	Population	#1 OR #2 OR #3	152,772
#5	Intervention	(((extended-release tacrolimus) OR sustained-release tacrolimus) OR prolonged-release tacrolimus) OR once-daily tacrolimus) OR FK506E	431
#6	Comparator	(((tacrolimus) OR standard-release tacrolimus) OR twice-daily tacrolimus) OR immediate-release tacrolimus) OR FK506	23,747
#7	Study design	((trial) OR (controlled trial) OR random*	1,767,604
#8	Study design	“Clinical Trial”[Publication Type]	793,543
#9	Study design	#7 OR #8	1,767,604
#10	P & I & C & S	#4 AND #5 AND #6 AND #9	86

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล Cochrane Library

ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	“kidney” and transplant*	10,652
#2	Population	renal and transplant*	11,512
#3	Population	MESH descriptor: [19]	3,737
#4	Population	#1 or #2 or #3	13,391
#5	Intervention	extended-release tacrolimus or sustained-release tacrolimus or prolonged-release tacrolimus or once-daily tacrolimus or FK506E	238
#6	Comparator	Tacrolimus or standard-release tacrolimus or twice-daily tacrolimus or immediate-release tacrolimus or FK506	3,605
#7	Study design	“trial” or controlled trial or random*	942,301
#8	Study design	MESH descriptor: [Clinical Trial]	440
#9	Study design	#7 or #8	942,301
#10	P & I & C & S	#4 and #5 and #6 and #9	146

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล EMBASE

ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	kidney AND transplant*	223,707
#2	Population	renal AND transplant*	159,472
#3	Population	'Kidney Transplantation'/exp	142,662
#4	Population	#1 OR #2 OR #3	243,219
#5	Intervention	'extended-release' AND tacrolimus OR ('sustained-release' AND tacrolimus) OR ('prolonged-release' AND tacrolimus) OR ('once-daily' AND tacrolimus) OR fk506e	1,156
#6	Comparator	tacrolimus OR ('standard-release' AND tacrolimus) OR ('twice-daily' AND tacrolimus) OR ('immediate-release' AND tacrolimus) OR fk506	73,616
#7	Study design	trial OR (controlled AND trial) OR random*	2,520,185
#8	Study design	'Clinical Trial'/exp	1,308,330
#9	Study design	#7 OR #8	2,559,966
#10	P & I & C & S	#4 AND #5 AND #6 AND #9	289

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล Scopus
ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	(ALL(kidney) AND ALL(transplant*))	479,724
#2	Population	(ALL(renal) AND ALL(transplant*))	489,164
#3	Population	#1 OR #2	610,707
#4	Intervention	(ALL("extended-release tacrolimus") OR ALL("sustained-release tacrolimus") OR ALL("prolonged-release tacrolimus") OR ALL("once-daily tacrolimus") OR ALL(fk506e))	565
#5	Comparator	(ALL(tacrolimus) OR ALL("standard-release tacrolimus") OR ALL("twice-daily tacrolimus") OR ALL("immediate-release tacrolimus") OR ALL(fk506))	111,716
#6	Study design	(ALL(trial) OR ALL("clinical trial") OR ALL("controlled trial") OR ALL(random*) OR ALL("randomized controlled trial"))	7,288,638
#7	P & I & C & S	#3 AND #4 AND #5 AND #6	424

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล Web of science

ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

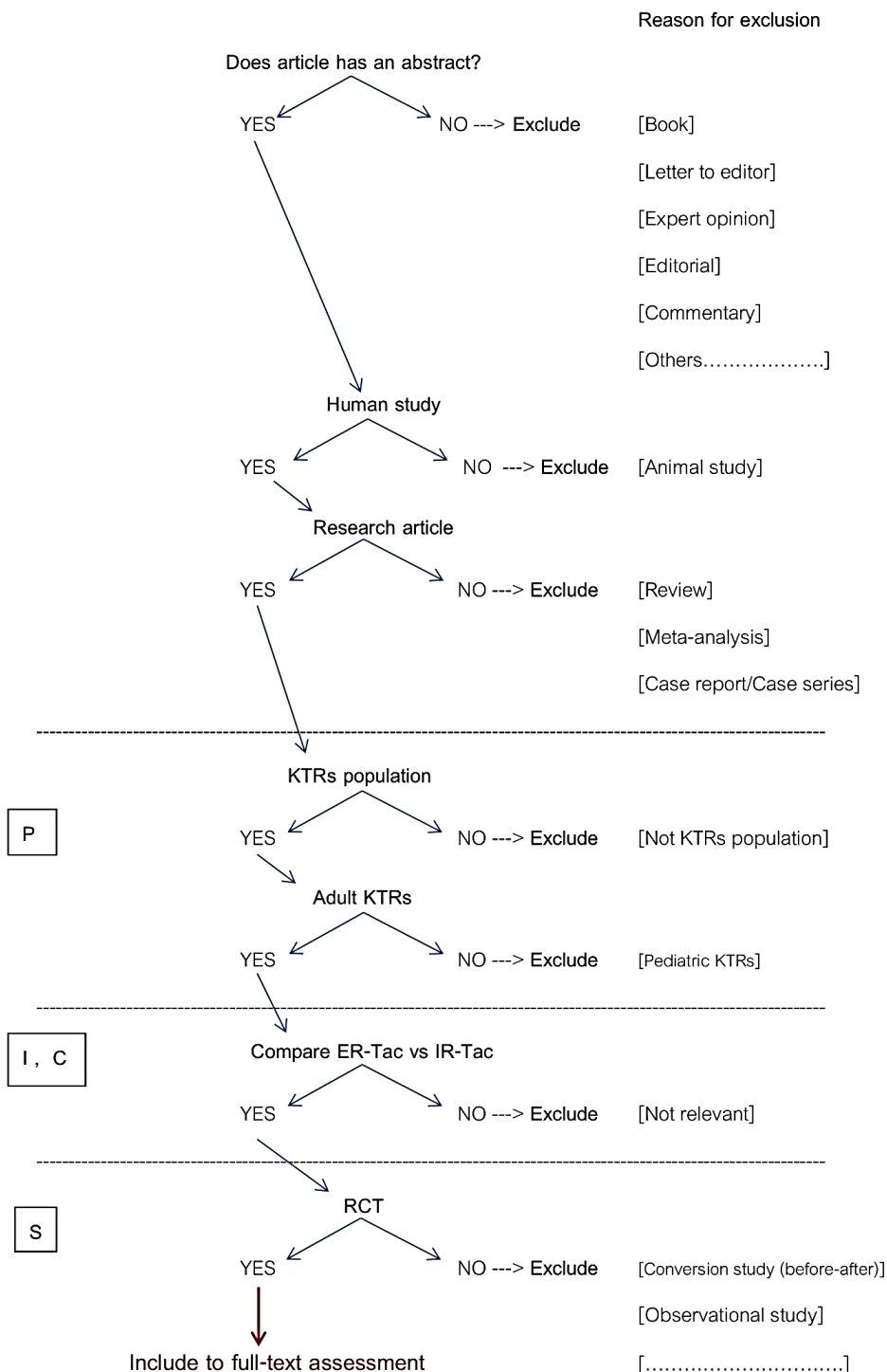
Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	(kidney AND transplant*) OR (renal AND transplant*)	116,263
#2	Intervention	extended-release tacrolimus OR sustained-release tacrolimus OR prolonged-release tacrolimus OR once-daily tacrolimus OR FK506E	775
#3	Comparator	tacrolimus OR standard-release tacrolimus OR twice-daily tacrolimus OR immediate-release tacrolimus OR FK506	25,999
#4	Study design	trial OR clinical trial OR controlled trial OR random* OR randomized controlled trial	2,156,551
#8	P & I & C & S	#1 AND #2 AND #3 AND #4	160

ตารางแสดงการสืบค้นจากฐานข้อมูล CINAHL
ผลการสืบค้น ณ วันที่ 20 เมษายน 2561

Search Number	Framework	Input Terms	Items Found
#1	Population	(kidney AND transplant*) OR (renal AND transplant*)	29,417
#2	Intervention	extended-release tacrolimus OR sustained-release tacrolimus OR prolonged-release tacrolimus OR once-daily tacrolimus OR FK506E	77
#3	Comparator	tacrolimus OR standard-release tacrolimus OR twice-daily tacrolimus OR immediate-release tacrolimus OR FK506	2,918
#4	Study design	trial OR clinical trial OR controlled trial OR random* OR randomized controlled trial	672,658
#8	P & I & C & S	#1 AND #2 AND #3 AND #4	40

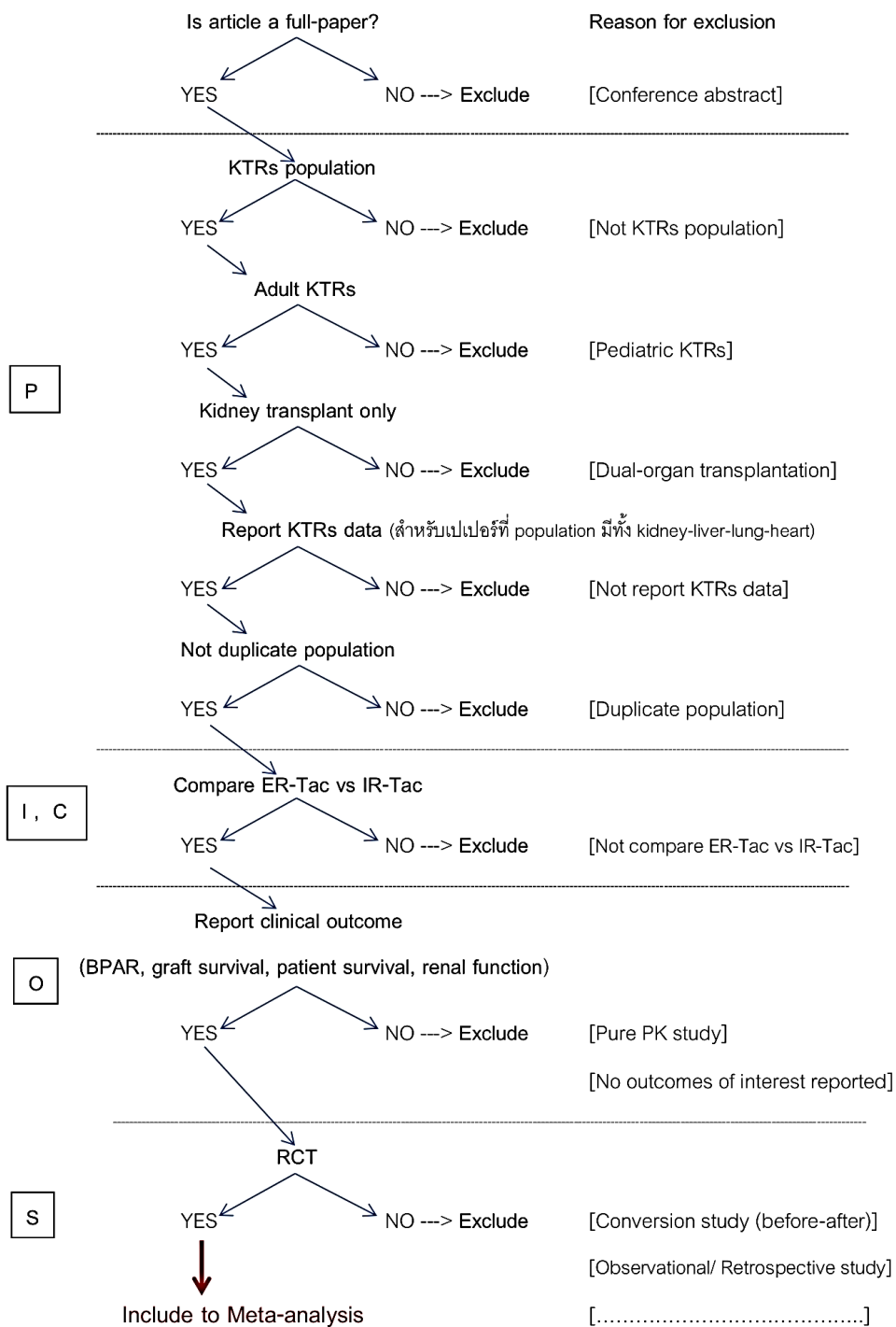
ภาคผนวก จ

Abstract screening flow chart



ภาคผนวก ฉ

Full-text assessment flow chart



ภาคผนวก ข

ตารางสรุปรายละเอียดของการศึกษาที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการอภิเคราะห์

No	1
Study ID	Silva 2007
Title	One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged ≥ 12 years - Deceased donor or non-HLA-identical living kidney transplant - Primary or retransplant - Received study drug within 48 hours of the transplant procedure <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - HIV - Malignancy - Liver disease - Uncontrolled infection - Non-heart beating donor, ABO incompatible, ≥ 60 years of aged - Cold ischemia time ≥ 36 hours - Sensitivity to TAC, CsA, MMF or corticosteroids; received everolimus or enteric-coated mycophenolic acid; received intravenous immunoglobulin therapy prior to randomization or within 48 hours after randomization; and who were taking or had previously taken another investigational drug within 30 days prior to transplant

Intervention	Prograf XL [®] : once daily in the morning (initially 0.15-0.20 mg/kg/day)
Comparator	N/A ¹ : twice daily two, equal oral dose 12 hours apart (initially 0.75-0.10 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 6 months and 12 months, graft survival at 12 months, patient survival at 12 months, eGFR (MDRD) at 1 month, 6 months and 12 months, CrCl (Cockcroft & Gault) at 1 month, 6 months and 12 months
Target tacrolimus C₀	Day 1- 90; 7 - 16 ng/ml Thereafter; 5 - 15 ng/ml
Abstract	<p>Once-daily tacrolimus extended-release formulation (Prograf XL, formerly referred to as MR or MR4) was compared with the twice-a-day tacrolimus formulation (TAC) and cyclosporine microemulsion (CsA), all administered in combination with mycophenolate mofetil (MMF), corticosteroids and basiliximab induction, in a phase 3, randomized (1:1:1), open-label trial in 638 <i>de novo</i> kidney transplant recipients. In combination with MMF and corticosteroids, XL had an efficacy profile comparable to TAC and CsA. XL/MMF and TAC/MMF were statistically noninferior at 1-year posttransplantation to CsA/MMF for the primary efficacy endpoint, efficacy failure (death, graft loss, biopsy confirmed acute rejection (BCAR) or lost to followup). One-year patient and graft survival were 98.6% and 96.7% in the XL/MMF group, 95.7% and 92.9% in TAC/MMF group and 97.6% and 95.7% in CsA/MMF group. The safety profile of XL in comparison with CsA was similar to that observed with TAC in this study and consistent with previously published reports of TAC in comparison with CsA. The results support the safety and efficacy of</p>

	tacrolimus in combination with MMF, corticosteroids and basiliximab induction, as well as XL as a safe and effective once-daily dosing alternative
--	--

¹ N/A = not specified trade name



No	2
Study ID	Wlodarczyk 2009
Title	Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged 18 - 65 years - Donor's aged 5 - 65 years - Living or deceased donor with compatible ABO blood type <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - HIV - Malignancy - Liver disease - Uncontrolled infection - GI disorder - PRA > 50% and/or previous graft survival < 1 year for immunological reasons - Cold ischemia time > 40 hours
Intervention	N/A ¹ : once daily in the morning (initially 0.2 mg/kg/day)
Comparator	N/A ¹ : twice daily (initially 0.2 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 6 weeks, graft survival at 6 weeks, patient survival at 6 weeks, CrCl (Cockroft & Gault) at 6 weeks
Target tacrolimus C₀	<p>Day 1 - 14; 10 - 20 ng/ml</p> <p>Day 15 - week 6; 5 - 15 ng/ml</p>
Abstract	Tacrolimus, a cornerstone immunosuppressant, is widely available as a twice-daily formulation (Tacrolimus BID). A once-daily prolonged-release

	<p>formulation (Tacrolimus QD) has been developed that may improve adherence and impart long-lasting graft protection. This study compared the pharmacokinetics (PK) of tacrolimus in de novo kidney transplant patients treated with Tacrolimus QD or Tacrolimus BID. A 6-week, open-label, randomized comparative study was conducted in centers in Europe and Australia. Eligible patients received Tacrolimus QD or Tacrolimus BID. PK profiles were obtained following the first tacrolimus dose (day 1), and twice under steady-state conditions. As secondary objectives, efficacy and safety parameters were also evaluated. Sixty-six patients completed all PK profiles (34 Tacrolimus QD, 32 Tacrolimus BID). Mean AUC₀₋₂₄ of tacrolimus on day 1 was approximately 30% lower for Tacrolimus QD than Tacrolimus BID (232 and 361 ng.h/mL, respectively), but was comparable by day 4. There was a good correlation and a similar relationship between AUC₀₋₂₄ and C_{min} for both formulations. Efficacy and safety data were also comparable over the 6-week period. Tacrolimus QD can be administered once daily in the morning on the basis of the same systemic exposure and therapeutic drug monitoring concept as Tacrolimus BID.</p>
--	---

¹ N/A = not specified trade name

No	3
Study ID	Cabello 2010
Title	Pharmacokinetics of once- versus twice-daily tacrolimus formulations in kidney transplant patients receiving expanded criteria deceased donor organs: A single-center, randomized study
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged \geq 55 years - Expanded criteria donors (ECD) - Primary or retransplant - PRA \leq 25% <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hepatitis B or hepatitis C infections
Intervention	N/A ¹ : 0.1 mg/kg/day
Comparator	N/A ¹ : 0.1 mg/kg/day
Outcomes	BPAR at 6 months, graft survival at 6 months, patient survival at 6 months, eGFR (MDRD) at 6 months
Target tacrolimus C ₀	5 - 8 ng/ml during the first month posttransplantation
Abstract	<p>Background. Noncompliance to immunosuppressive treatment is 1 of the risk factors for kidney graft loss. The once-daily, prolonged-release tacrolimus formulation may improve treatment adherence. We sought to compare the pharmacokinetics of both tacrolimus formulations in older de novo recipients of a cadaveric renal transplant from an expanded-criteria donor.</p> <p>Patients and methods. This randomized study included 27 patients (14 on once daily prolonged-release</p>

	<p>formulation [QD] and 13, on the twice-daily formulation [BID]), who were treated with 0.1 mg/kg per day of tacrolimus (target blood level, 5-8 ng/mL) mycophenolate mofetil prednisone and basiliximab induction.</p> <p>Results.At 24 hours, in combination with the blood levels were 4.70 ± 2.50 versus 4.70 ± 3.04 ng/mL (P=NS). There were no significant differences in the AUC_{0-24} of tacrolimus (QD/BID) at 3 days (300.8 ± 60.15 vs 287.7 ± 125.78 ng.h/mL) or 21 days (303.05 ± 99.79 vs 275.26 ± 75.37 ng.h/mL), nor in blood levels (ng/mL) at 1 month (8.76 ± 2.46 vs 8.8 ± 1.89), 3 months (7.30 ± 1.72 vs 8.80 ± 1.89) and 6 months (7.19 ± 1.89 vs 6.60 ± 1.71). At 3 days, there was a strong correlation between AUC_{0-24} and C_{min} both for tacrolimus QD ($r=0.872$) and BID ($r = 1.0$). The incidences of acute rejection episodes were: 0% versus 16.6%; graft survivals, 100% versus 92.3% (P=NS); and patient survivals, both 100%.</p> <p>Conclusion. For older de novo recipients of kidneys from expanded criteria donors tacrolimus QD is comparable to the same dose in the BID formulation with similar at least short-term transplant outcomes.</p>
--	--

¹ N/A = not specified trade name

No	4
Study ID	Kramer 2010
Title	Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: A randomized phase III study
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged 18 - 65 years - Donor's aged 5 - 65 years with compatible ABO blood type <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - Non heart-beating donor - Malignancy - Liver disease - Uncontrolled infection - GI disorder - PRA > 50% - Cold ischemia time > 30 hours - Previous graft survival < 1 year due to immunological-related graft loss
Intervention	N/A ¹ : once daily in the morning (initially 0.2 mg/kg/day)
Comparator	N/A ¹ : twice daily, morning and evening (initially 0.2 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 6 months and 12 months, graft survival at 6 months and 12 months, patient survival at 6 months and 12 months, eGFR (MDRD) at 12 months, CrCl (Cockcroft & Gault, graph)
Target tacrolimus C₀	<p>Day 1 - 28; 10 - 15 ng/ml</p> <p>Day 29 - 168; 5 - 15 ng/ml</p>

	Thereafter; 5 - 10 ng/ml
Abstract	<p>This multicenter, 1:1-randomized, parallel-group, noninferiority study compared the efficacy and safety of twice-daily tacrolimus (Tacrolimus BID; Prograf) and once-daily tacrolimus prolonged release (Tacrolimus QD; Advagraf), combined with steroids and low-dose mycophenolate mofetil without antibody induction, in 667 de novo kidney transplant recipients. A double blind, double-dummy 24-week period was followed by an open extension of up to 12 months posttransplant. Biopsy-proven acute rejection rate at 24 weeks (primary endpoint, per-protocol analysis) was 15.8% for Tacrolimus BID versus 20.4% for Tacrolimus QD ($p = 0.182$; treatment difference 4.5%, 95% confidence interval -1.8%, 10.9%, just outside the prespecified 10% noninferiority margin). Kaplan–Meier 12-month patient and graft survival rates were 97.5% and 92.8% for Tacrolimus BID and 96.9% and 91.5% for QD. Both treatment groups showed equally well maintained renal function at 12 months (mean creatinine clearance approximately 67 mL/min) and similar adverse event profiles. Overall results obtained with either Tacrolimus QD or BID, without antibody induction, were good, supporting use of the once-daily formulation as an effective alternative to the established twice-daily formulation.</p>

¹ N/A = not specified trade name

No	5
Study ID	Han 2012
Title	A 39-month follow-up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified-release tacrolimus (FK506E)-based immunosuppression regimen
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Donor's aged 19 - 6 years - Living donor - Primary transplantation <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV - Uncontrolled infection - ABO incompatible, routine or non-heart-beating-cadaveric donor - Previous organ transplantation - Hepatitis B or hepatitis C - Current or prior immunosuppressive therapy within 30 days prior to transplantation
Intervention	Advagraf®: initially 0.3 mg/kg/day (QD)
Comparator	Prograf®: initially 0.15 mg/kg/dose (BID)
Outcomes	Graft survival at 6 months, patient survival at 6 months
Target tacrolimus C ₀	Day 0 - 90; 8 - 15 ng/ml Thereafter; 5-10 ng/ml
Abstract	<p>Background. We initially performed a study to evaluate the safety and efficacy of modified release tacrolimus (FK506E) in a phase 3, 2-arm, 6-month, randomized, open-label, multicenter trial in Korean living donor de novo kidney transplant recipients. We then performed an extended</p>

study to evaluate the long-term safety and efficacy of a FK506E-based regimen up to 45 months posttransplantation in recipients already treated with FK506E.

Methods. Initial study was designed as a randomized, open-label, comparative, multicenter study in de novo living donor kidney transplant recipients. The patients were randomized to an FK506E versus a control (FK506) group (1:1). Recipients who completed a 6-month FK506E treatment study were enrolled in the 39-month follow-up study. Primary end-points were patient and graft survivals at posttransplantation 45 months. Secondary end-point was the incidence of a clinical or biopsy-proven acute rejection episode between 6 and 45 months posttransplantation.

Results. In the initial 6-month de novo study 124 enrolled patients were randomized into either the FK506E (n = 62) or the control group (n = 62). The incidence of an acute rejection episode was 19.4% (n = 12) in the FK506E versus 16.1% (n = 10) in the control group ($P = 0.638$). There was no mortality or graft failure among the 44 recipients enrolled in this additional 39-month follow-up study. There was 1 patient with biopsy-proven acute cellular rejection episode (2.3%) who underwent steroid pulse therapy with renal function recovery. At the time of study completion 40/44 recipients (90.9%) maintained FK506E treatment.

Conclusion. This 39-month study following the initial 6-month FK506E study period showed an FK506E-based immunosuppressive regimen in living donor kidney transplantation recipients to be safe and effective.

No	6
Study ID	Albano 2013
Title	OSAKA trial: A randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged ≥ 18 years - Living or deceased donor with compatible ABO blood types - Primary or retransplant <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -
Intervention	N/A ¹ : initially 0.2 mg/kg/day
Comparator	N/A ¹ : initially 0.2 mg/kg/day
Outcomes	BPAR at 6 months, graft survival at 6 months, patient survival at 6 months, eGFR (MDRD) at 6 months, CrCl (Cockcroft & Gault) at 6 months
Target tacrolimus C ₀	<p>Day 0 - 14; 10 - 15 ng/ml</p> <p>Day 15 - 42; 5 - 12 ng/ml</p> <p>Day 43 - 168; 5 - 10 ng/ml</p>
Abstract	<p>Background. The once-daily (QD), prolonged-release formulation of tacrolimus has been shown to improve adherence versus twice-daily (BD) tacrolimus. Treatment nonadherence in transplant recipients has been associated with poor graft outcomes.</p> <p>Methods. This open-label, parallel-group study randomized adults with end-stage renal disease undergoing primary kidney transplantation or retransplantation to an initial dose of tacrolimus BD 0.2 mg/kg per day (Arm 1; n=309), QD 0.2 mg/kg per day (Arm 2; n=302), QD 0.3 mg/kg</p>

	<p>per day (Arm 3; n=304) all with mycophenolate mofetil and corticosteroids (tapered) over 24 weeks, or tacrolimus QD 0.2 mg/kg per day with mycophenolate mofetil, basiliximab, and corticosteroids given only perioperatively (Arm 4; n=283). The primary composite endpoint (efficacy failure; per protocol set) was defined as graft loss, biopsy-confirmed acute rejection, or graft dysfunction at week 24. Graft dysfunction was defined as estimated glomerular filtration rate Modification of Diet in Renal Disease-4 formula of less than 40 mL/min/1.73 m². The prespecified noninferiority margin was 12.5%.</p> <p>Results. The per protocol set included 976 patients: 237, 263, 246, and 230 patients in Arms 1 to 4, respectively. Noninferiority of the composite endpoint was demonstrated for Arm 2 versus Arm 1; Kaplan-Meier estimates of efficacy failure were 42.2% and 40.6%, respectively (difference, -1.6%; 95% confidence interval [CI], -12.2% to 9.0%). Noninferiority to Arm 1 was not confirmed for Arm 3 (difference, -3.5%; 95% CI, -13.6% to 6.6%) or Arm 4 (difference, -7.1%; 95% CI, -16.1% to 1.9%). Graft dysfunction (estimated glomerular filtration rate < 40 mL/min/1.73 m²) was the main determinant of composite-endpoint efficacy failure across all arms.</p> <p>Conclusions. In patients representative of the European kidney transplant population, tacrolimus QD-based immunosuppression (0.2 mg/kg/day), without induction, showed similar efficacy to 0.2 mg/kg per day tacrolimus BD.</p>
--	---

¹ N/A = not specified trade name

No	7
Study ID	Bunnapradist 2013
Title	Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): The phase III randomized MELT trial
Participants	<p>Stable kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged ≥ 18 years - Living or deceased donor - Treated with tacrolimus twice daily ≥ 12 months, maintained a daily dose 3 months - 5 years, stable tacrolimus dose with C_0 4 - 15 ng/ml <p><i>Exclusion criteria</i></p> <p>-</p>
Intervention	Envarsus XR [®] : conversion ratio 1:0.7 (black patients; 1:0.85)
Comparator	N/A ¹ : remain on maintenance therapy with tacrolimus twice daily
Outcomes	BPAR at 12 months, graft survival at 12 months, patient survival at 12 months, eGFR (graph)
Target tacrolimus C_0	4 - 15 ng/ml
Abstract	Phase III noninferiority trial examining efficacy and safety of converting stable renal transplant recipients from twice-daily tacrolimus to a novel extended release once-daily tacrolimus formulation (LCPT) with a controlled agglomeration technology. Controls maintained tacrolimus twice daily. The primary efficacy endpoint was proportion of patients with efficacy failures (death, graft failure, locally read biopsy-proven

	<p>acute rejection [BPAR], or loss to follow-up) within 12 months. Starting LCPT dose was 30% lower (15% for blacks) than preconversion tacrolimus dose; target trough levels were 4–15 ng/mL. A total of 326 patients were randomized; the mITT population (n = 162 each group) was similar demographically in the two groups. Mean daily dose of LCPT was significantly ($p < 0.0001$) lower than preconversion tacrolimus dose at each visit; mean trough levels between groups were similar. There were four efficacy failures in each group; safety outcomes were similar between groups. Frequency of premature study drug discontinuation was LCPT: 12% versus tacrolimus twice daily: 5% ($p = 0.028$). LCPT demonstrated noninferiority to tacrolimus twice daily in efficacy failure rates. LCPT may offer a safe and effective alternative for converting patients to a once-daily formulation. Compared to currently available tacrolimus formulation, LCPT requires lower doses to achieve target trough levels.</p>
--	--

¹ N/A = not specified trade name

No	8
Study ID	Tsuchiya 2013
Title	Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: Prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged 18 - 70 years - Living donor - Single-organ kidney transplant <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy - Liver disease - Uncontrolled infection - Kidney graft donation after cardiac death - Need for treatment with azathioprine, cyclosporine, or any investigational drug - Non-adherence to the study protocol
Intervention	N/A ¹ : once daily in the morning (initially 0.1 mg/kg/day)
Comparator	N/A ¹ : twice daily (initially 0.1 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 12 months, graft survival at 12 months, patient survival at 12 months, eGFR at 6 months (graph) and 12 months
Target tacrolimus C ₀	<p>Induction period; 6 - 10 ng/ml</p> <p>Maintenance phase; 4 - 6 ng/ml</p>
Abstract	<p>Background. A prolonged-release formulation of tacrolimus (Tacrolimus QD) was developed to allow once-daily dosing and to have similar safety and efficacy profiles to twice-daily tacrolimus (Tacrolimus BID). This study</p>

	<p>compared the pharmacokinetics (PK) and renal pathology by protocol biopsy in de novo living kidney transplant recipients treated with either low-dose Tacrolimus QD or Tacrolimus BID.</p> <p>Methods. Between November 2009 and January 2011, 102 consecutive adult patients were randomized to receive either low-dose Tacrolimus QD or Tacrolimus BID. All patients underwent PK study and protocol biopsy on postoperative day 14. Additional protocol biopsies were performed between 6 and 12 months after renal transplantation.</p> <p>Results. During the 1-year follow up, the incidence of biopsy-proven acute rejection and toxic tubulopathy was low and similar in both groups. Twenty-four hours area under the curve (AUC_{0Y24}) was not different in both groups (285T78.7 and 281T62.4 ng hr/mL in Tacrolimus QD and Tacrolimus BID, respectively). C₀ was well correlated with AUC_{0Y24} in both groups and AUC_{0Y24} between 260 and 280 in the Tacrolimus QD group was achieved by 6 to 8 ng/mL of C₀. Acute nephrotoxicity was less than 10% in both groups without any clinical manifestation.</p> <p>Conclusion. Clinical efficacy, safety, and PK profile of Tacrolimus QD is same as those of Tacrolimus BID.</p>
--	--

¹ N/A = not specified trade name

No	9
Study ID	Budde 2014
Title	Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: One-year results of phase III, double-blind, randomized trial
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged \geq 18 years - Living or deceased donor (except for donation after cardiac death) <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - PRA $>$ 30% - BMI $<$ 18 kg/m² or $>$ 40 kg/m² - Received or expected to receive sirolimus, everolimus, azathioprine or cyclophosphamide within 3 months before enrollment - Laboratory variables that were abnormal and clinically relevant, as judged by the investigator
Intervention	LCPT [®] (0.75, 1.0 and 4.0 mg dosage strengths): once daily in the morning (initially 0.17 mg/kg/day)
Comparator	Prograf [®] (0.5, 1 and 5mg dosage strengths): twice daily, divided doses 12 hours apart (initially 0.1 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 3 months and 12 months, graft survival at 12 months, patient survival at 3 months and 12 months, eGFR (MDRD, graph)
Target tacrolimus C₀	Day 1-30; 6 - 11 ng/ml Thereafter; 4 - 11 ng/ml

Abstract	<p>This Phase III randomized trial examined efficacy and safety of a novel once-daily extended-release tacrolimus formulation (LCP-Tacro [LCPT]) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplantation. Primary efficacy end point was proportion of patients with treatment failure (death, graft failure, biopsy-proven acute rejection or lost to follow-up) within 12 months. Starting doses were, LCPT: 0.17 mg/kg/day and tacrolimus twice-daily: 0.1 mg/kg/day; 543 patients were randomized, LCPT: n=268; tacrolimus twice-daily: n=275. At 12 months treatment failure was LCPT: 18.3% and tacrolimus twice-daily: 19.6%; the upper 95% CI of the treatment difference was +5.27%, below the predefined +10% noninferiority criteria. There were no significant differences in the incidence of individual efficacy events or adverse events. Target tacrolimus trough levels were more rapidly achieved in the LCPT group. Following initial dose, 36.6% of patients in the LCPT group had rapidly attained trough levels within 6–11 ng/mL versus 18.5% of tacrolimus twice-daily patients; majority of tacrolimus twice-daily patients (74.7%) had troughs <6 ng/mL compared with 33.5% in the LCPT group. Overall, cumulative study dose was 14% lower for LCPT. Results suggest that use of once daily LCPT in de novo kidney transplantation is efficacious and safe. Lower LCPT dose reflects the improved absorption provided by the novel formulation.</p>
-----------------	---

No	10
Study ID	Oh 2014
Title	Safety and efficacy of conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus one month after transplantation: Randomized controlled trial in adult renal transplantation
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged 20 - 65 years - Donor's aged 15 - 65 years - Living or deceased donor - Primary transplantation <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - Non-heart beating donor or ABO blood group incompatible - Lymphocyte cross match positive
Intervention	Advagraf®: conversion ratio 1:1 (on the 28 th day post-transplantation)
Comparator	Prograf®: twice daily (initially 0.05 - 0.1 mg/kg/day)
Outcomes	BPAR at 6 months, graft survival at 6 months, patient survival at 6 months, eGFR (Nankivell method) at 1 month, 2 months, 4 months and 6 months, CrCl (24-hour urine collection) at 6 months
Target tacrolimus C ₀	Day 1-28; 5 - 15 ng/ml Thereafter; 3 - 12 ng/ml
Abstract	Purpose: The purpose of this study was to compare once-daily tacrolimus with twice-daily tacrolimus in terms of safety, efficacy, and patient satisfaction.

Materials and Methods: This prospective, randomized, open-label, multicenter study was conducted at three institutes. Patients in the investigational group were converted from tacrolimus twice daily to the same dose of extended-release tacrolimus once daily at 1 month post-transplantation, while patients in the control group were maintained on tacrolimus twice daily. The efficacies, safeties, and patient satisfaction for the two drugs at 6 months post-transplantation were compared.

Results: Sixty patients were enrolled and randomized to the investigational group (28 of 29 patients completed the study) or the control group (26 of 31 patients completed the study). At 6 months post-transplantation, composite efficacy failure rates including the incidences of biopsy-confirmed acute rejection in the investigational and control groups were 0% and 10.7%, respectively; patient survival was 100% in each group. No difference in estimated glomerular filtration rate values were observed at 6 months post-transplantation ($p=0.97$). The safety and satisfaction profile (immunosuppressant therapy barrier scale) of once-daily tacrolimus was comparable with that of twice-daily tacrolimus ($p=0.35$).

Conclusion: Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus one month after transplantation is safe and effective.

No	11
Study ID	Silva 2014
Title	Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged \geq 12 years - Deceased donor or non-HLA-identical living kidney transplant - Primary or retransplant - Received study drug within 48 hours of the transplant procedure <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - HIV - Malignancy - Liver disease - Uncontrolled infection - Non-heart beating donor, ABO incompatible, \geq 60 years of aged - Cold ischemia time \geq 36 hours - Sensitivity to TAC, CsA, MMF or corticosteroids; received everolimus or enteric-coated mycophenolic acid; received intravenous immunoglobulin therapy prior to randomization or within 48 hours after randomization; and who were taking or had previously taken another investigational drug within 30 days prior to transplant
Intervention	Prograf XL [®] : once daily in the morning (initially 0.15-0.20 mg/kg/day)

Comparator	N/A ¹ : twice daily two, equal oral dose 12 hours apart (initially 0.75-0.10 mg/kg/day)
Outcomes	Graft survival at 4 years, patient survival at 4 years, CrCl (Cockcroft & Gault, graph)
Target tacrolimus C₀	Day 1- 90; 7 - 16 ng/ml Thereafter; 5 - 15 ng/ml
Abstract	<p>Background. In a phase III, open-label, comparative, noninferiority study, 638 subjects receiving de novo kidney transplants were randomized to one of three treatment arms: tacrolimus extended-release (Astagraf XL) qd, tacrolimus (Prograf) bid, or cyclosporine (CsA) bid. All subjects received basiliximab induction, mycophenolate mofetil, and corticosteroids. Safety and efficacy follow-up data through 4 years are reported.</p> <p>Methods. Evaluations included patient and graft survival, study drug discontinuations, laboratory values including renal function and development of new-onset diabetes after transplantation, concomitant medications, and adverse events.</p> <p>Results. At study termination, 129 Astagraf XL, 113 Prograf, and 79 CsA patients had continued follow-up. Demographic and baseline characteristics were similar in all arms. Four-year Kaplan-Meier estimates of patient survival in the Astagraf XL, Prograf, and CsA groups were 93.2, 91.2, and 91.7%, respectively, while graft survival was 84.7, 82.7, and 83.9%, respectively. At least one serious adverse event was reported in the majority of patients in each group during the study (65.9% Astagraf XL, 69.8% Prograf, and 65.6% CsA). Renal function was not significantly different between Astagraf XL and Prograf.</p>

	<p>HgbA1c levels were collected every 6 months; the 4-year Kaplan-Meier estimate for incidence of HgbA1c levels $\geq 6.5\%$ was significantly higher for both tacrolimus formulations compared to CsA; 41.1% (Astagraf XL), 33.6% (Prograf), and 21.3% (CsA).</p> <p>Conclusions. In this 4-year follow-up report, patients receiving Astagraf XL and Prograf showed comparable efficacy and safety profiles, with a higher incidence of new-onset diabetes after transplantation but superior renal function compared to patients receiving CsA.</p>
--	--

¹ N/A = not specified trade name



No	12
Study ID	Yang 2015
Title	A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, ADVAGRAF, versus tacrolimus twice daily, PROGRAF, in stable renal recipients (SINGLE)
Participants	<p>Stable kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged > 20 years - Living or deceased donor - Treated with tacrolimus twice daily ≥ 12 months, maintained a daily dose ≥ 12 weeks with C₀ 3 - 10 ng/mL <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - HIV - Malignancy - Liver disease - Episode of AR within the past 12 weeks - Hypersensitivity to tacrolimus, substance abuse, focal segmental glomerular sclerosis or membranoproliferative glomerulonephritis type II as the underlying disease, and transplant renal dysfunction
Intervention	Advagraf [®] : once daily
Comparator	Prograf [®] : twice daily
Outcomes	BPAR at 6 months, graft survival at 6 months, patient survival at 6 months, eGFR (MDRD) at 6 months
Target tacrolimus C ₀	3 - 10 ng/ml
Abstract	Background. Compliance with immunosuppressive regimens may affect clinical outcomes in renal transplant

recipients. The aim of this study was to assess the safety and efficacy of standard-dose tacrolimus modified-release (TAC-MR) once daily versus tacrolimus (TAC) twice daily in stable renal transplant recipients.

Methods. Ninety-nine stable renal transplant recipients were randomized to receive standard-dose tacrolimus twice daily or standard-dose modified-release tacrolimus once daily on a 1:1 (mg:mg) basis. The primary end point was the incidence of adverse events (AEs) in both groups. Secondary end points included biopsy-proven acute rejection, graft survival, patient survival, clinical indicators, and change in score of questionnaire.

Results. The incidence of AEs was not different between the TAC and TAC-MR groups (56.0% vs 53.1%, $P > .05$). There were no significant differences in mean calculated glomerular filtration rate, blood pressure, glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood concentration of tacrolimus, and drug compliance. The scores of all items in the 36-item short form health survey (SF-36) were not different between groups, except for vitality. With respect to the subject questionnaire, there was no difference in question scores between the two treatment groups.

Conclusion. A regimen of TAC-MR once daily can be considered as an effective and safe alternative formulation of tacrolimus in stable renal transplant patients.

No	13
Study ID	Rostaing 2016
Title	Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial
Participants	<p>Early kidney transplant recipients</p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recipient's aged ≥ 18 years - Living or deceased donor (except for donation after cardiac death) <p><i>Exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dual organ transplant - PRA $> 30\%$ - BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$ or $> 40 \text{ kg/m}^2$ - Received or expected to receive sirolimus, everolimus, azathioprine or cyclophosphamide within 3 months before enrollment - Laboratory variables that were abnormal and clinically relevant, as judged by the investigator
Intervention	LCPT [®] (0.75, 1.0 and 4.0 mg dosage strengths): once daily in the morning (initially 0.17 mg/kg/day)
Comparator	Prograf [®] (0.5, 1 and 5mg dosage strengths): twice daily, divided doses 12 hours apart (initially 0.1 mg/kg/day)
Outcomes	Graft survival at 2 years, patient survival at 2 years, eGFR (MDRD) at 2 years
Target tacrolimus C ₀	Day 1 - 30; 6 - 11 ng/ml Thereafter; 4 - 11 ng/ml
Abstract	Background: 1-year data from this trial showed the noninferiority of a novel once-daily extended-release

tacrolimus (LCPT; Envarsus XR) to immediate-release tacrolimus (IR-Tac) twice daily after kidney transplantation.

Study Design: Final 24-month analysis of a 2-armed, parallel-group, randomized, double-blind, double dummy, multicenter, phase 3 trial.

Setting & Participants: 543 de novo kidney recipients randomly assigned to LCPT (n = 268) or IR-Tac (n = 275); 507 (93.4%) completed the 24-month study.

Intervention: LCPT tablets once daily at 0.17 mg/kg/d or IR-Tac twice daily at 0.1 mg/kg/d; subsequent doses were adjusted to maintain target trough ranges (first 30 days, 6-11 ng/mL; thereafter, 4-11 ng/mL). The intervention was 24 months; the study was double blinded for the entirety.

Outcomes & Measurements: Treatment failure (death, transplant failure, biopsy-proven acute rejection, or loss to follow up) within 24 months. Safety end points included adverse events, serious adverse events, new onset diabetes, kidney function, opportunistic infections, and malignancies. Pharmacokinetic measures included total daily dose (TDD) of study drugs and tacrolimus trough levels.

Results: 24-month treatment failure was LCPT, 23.1%; IR-Tac, 27.3% (treatment difference, -4.14% [95% CI, -11.38% to +3.17%], well below the +10% noninferiority criterion defined for the primary 12-month end point). Subgroup analyses showed fewer treatment failures for LCPT versus IR-Tac among black, older, and female recipients. Safety was similar between groups. From month 1, TDD was lower for LCPT; the difference increased over time. At month 24, mean TDD for LCPT was 24% lower than for the IR-Tac group (P < 0.001), but troughs were similar

(means at 24 months: LCPT, 5.47 ± 0.17 ng/mL; IR-Tac, 5.8 ± 0.30 ng/mL; $P = 0.4$).

Limitations: Trial participant eligibility criteria may limit the generalizability of results to the global population of de novo kidney transplant recipients.

Conclusions: Results suggest that once-daily LCPT in de novo kidney transplantation has comparable efficacy and safety profile to that of IR-Tac. Lower TDD reflects LCPT's improved bioavailability and absorption.



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

วรางคณา แสงราม เกิดเมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน พ.ศ. 2527 ที่จังหวัดสุรินทร์ สำเร็จ การศึกษาระดับมัธยมศึกษาจากโรงเรียนสิรินธร จังหวัดสุรินทร์ สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษัตริศาสตร์บัณฑิต จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในปีการศึกษา 2551 และเข้าศึกษาต่อใน หลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปี พ.ศ. 2558 ปัจจุบันปฏิบัติงาน ในตำแหน่งเภสัชกร โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY