

การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดิน  
ปัสสาวะระหว่างยาฟอสโฟมัยซิน 1 ครั้งและยาอีโวฟลอกซาซิน 5 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต  
ที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ



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.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2560  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF A SINGLE DOSE FOSFOMYCIN VERSUS A 5-  
DAY COURSE OF LEVOFLOXACIN FOR THE PREVENTION OF URINARY TRACT  
INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ASYMPTOMATIC  
BACTERIURIA: A PILOT STUDY



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะระหว่างยาฟอสโฟมัยซิน 1 ครั้งและยาลิโวฟ ลอกซาซิน 5 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ แขนคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

โดย นายพชร พารักษา

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ นายแพทย์ จักรพัฒน์ วนิชานันท์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไตวนำชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ นายแพทย์ จักรพัฒน์ วนิชานันท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไตวนำชัย)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ครองวงศ์ มุสิกถาวร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ แพทย์หญิง นิรดา ศิริยากร)

พชร พารักษา : การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระหว่างยาฟอสโฟมัยซิน 1 ครั้งและยาดีโวฟลอกซาซิน 5 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ (A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF A SINGLE DOSE FOSFOMYCIN VERSUS A 5-DAY COURSE OF LEVOFLOXACIN FOR THE PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: A PILOT STUDY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ. จักกพัฒน์ วณิชานันท์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นพ. ณัฐวุฒิ ไตวนำชัย, 50 หน้า.

ที่มา: ภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการเป็นภาวะที่เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและอาจจะเป็นความเสี่ยงหนึ่งของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ถึงแม้ว่าจะยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในการรักษาภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ แต่อย่างไรก็ตามภาวะนี้มักจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ในเวชปฏิบัติ ในปัจจุบันการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคในทางเดินปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้นทำให้ยาปฏิชีวนะที่สามารถใช้ในการรักษาได้ลดลง ฟอสโฟมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างมีความเข้มข้นในปัสสาวะสูงและสามารถครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้จึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลของการใช้ยาฟอสโฟมัยซินในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตยังมีจำกัด

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ โดยแบ่งเป็นกลุ่มฟอสโฟมัยซิน (3 กรัม 1 ครั้ง) และกลุ่มดีโวฟลอกซาซิน (500 มิลลิกรัมต่อวัน 5 วัน) ผลการศึกษาหลักประเมินอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายใน 28 วันภายหลังจากได้ยาปฏิชีวนะครบ ผลการศึกษารองประเมินอัตราการเกิดภาวะ persistence bacteriuria, recurrence bacteriuria, และการเกิดผลข้างเคียงภายใน 28 วันภายหลังจากได้ยาปฏิชีวนะครบ

ผลการศึกษา: มีผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเข้าร่วม 38 คน แบ่งเป็นกลุ่มฟอสโฟมัยซิน 20 คนและกลุ่มดีโวฟลอกซาซิน 18 คน พบว่าหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่ 28 วัน ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ อัตราการเกิดภาวะ persistence bacteriuria recurrence bacteriuria และการเกิดผลข้างเคียงระหว่างสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.32$ ,  $p=0.47$ , และ  $p=1.0$  ตามลำดับ)

สรุป: การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการด้วยฟอสโฟมัยซิน 1 ครั้งไม่สามารถช่วยลดอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้เมื่อเปรียบเทียบกับดีโวฟลอกซาซิน 5 วัน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

## 5974079030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: FOSFOMYCIN / LEVOFLOXACIN / ASYMPTOMATIC BACTERIURIA / URINARY TRACT INFECTION / KIDNEY TRANSPLANT

PATCHARA PARAKSA: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF A SINGLE DOSE FOSFOMYCIN VERSUS A 5-DAY COURSE OF LEVOFLOXACIN FOR THE PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: A PILOT STUDY. ADVISOR: JAKAPAT VANICHANAN, CO-ADVISOR: ASST. PROF. NATAVUDH TOWNAMCHAI, 50 pp.

Background: Asymptomatic bacteriuria (AB) commonly occurs after kidney transplantation (KT) due to alteration of urinary tract structures and probably increases risk of urinary tract infections (UTIs). Despite unclear benefit, AB has been routinely treated in some transplant centers. Rising of resistance rate among bacterial uropathogens has significantly limited the therapeutic option. Fosfomycin is a broad-spectrum antibiotic which provides high urine concentration and contains antimicrobial activity against multi-drug resistance organisms. Using a single-dose fosfomycin demonstrated favorable outcomes of AB treatment in pregnant women and prior to urological procedures, however data in KT recipients remains unknown.

Methods: We randomly assigned KT recipients with AB to receive either oral fosfomycin (3 g single dose) or levofloxacin (500 mg per day for 5 days). The primary outcome was the incidence of UTIs within 28 days after complete antibiotic therapy. Secondary outcomes included the incidence of persistence and recurrence bacteriuria within 28 days after complete antibiotic therapy.

Results: Thirty-eight KT recipients were randomized, which 20 patients received fosfomycin and 18 received levofloxacin. None of patients from both groups developed UTIs within 28 days after complete therapy. Rates of persistence and recurrence bacteriuria after treatment were indifferent between fosfomycin and levofloxacin group (30% vs. 50%;  $p=0.32$ , 0% vs. 5.6%;  $p=0.47$ , respectively). Medical adverse effects were also similar between two groups.

Conclusion: Using a single dose fosfomycin for treatment of AB in KT recipients did not decrease the incidence of UTIs compare to a 5-day course of levofloxacin.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2017

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ นายแพทย์ จักรพัฒน์ วนิชานันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องสาว และเพื่อนที่ให้กำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ .....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมุติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย .....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย .....	5
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	7
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	7
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	9
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย .....	10
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข .....	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	11

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต .....	11
การใช้ยา fosfomycin ในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการและ ป้องกันการเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ .....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	17
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย .....	19
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	22
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
บทที่ 4 ผลการวิจัย .....	23
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	23
ผลการศึกษาลึกและผลการศึกษารอง .....	28
ผลข้างเคียง .....	29
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	30
อภิปรายผล .....	30
จุดแข็งของการวิจัย .....	32
ข้อจำกัดในการวิจัย .....	33
สรุปผล.....	34
ข้อเสนอแนะ .....	34
รายการอ้างอิง.....	35
ภาคผนวก.....	40
ภาคผนวก ก .....	41
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	50



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	25
ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละของผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาปฏิชีวนะของ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ .....	27
ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารอง .....	28
ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น.....	29



## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงการนัดตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยที่ 7 วันและ 28 วันหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin.....	21
รูปภาพที่ 2 แสดงการตรวจคัดกรอง, การลงทะเบียนเข้าการวิจัย, กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่ม และการตรวจติดตามอาการ .....	24



## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย .....	5
---------------------------------------------	---



## คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

AB	Asymptomatic bacteriuria
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease
ATG	Anti-thymocyte globulin
CFU	Colony forming units
CLED agar	Cystine lactose electrolyte deficient agar
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin inhibitor
CI	Confidence interval
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESBLs	Extended-spectrum beta-lactamases
ESRD	End stage renal disease
IDSA	Infectious Disease Society of America
KT	Kidney transplantation
MMF	Mycophenolate mofetil
NA	Not available
OR	Odds ratio
RR	Relative risk
SD	Standard deviation
TMP/SMX	Trimethoprim/Sulfamethoxazole
TRUSBP	Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate
URIs	Upper respiratory tract infections
UTIs	Urinary tract infections

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) ในปัจจุบันถึงแม้ว่าอัตราการตาย (mortality rate) ของผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะค่อนข้างสูง โดยเฉพาะภายในระยะเวลา 1 ปีแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต แต่ก็ยังคงต่ำกว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่รับการรักษาด้วยการฟอกไต (hemodialysis) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตยังมีคุณภาพชีวิต (quality of life) ที่ดีกว่าและมีอายุขัยโดยเฉลี่ย (life expectancy) ที่ยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกไต<sup>1</sup>

ภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) และภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ (asymptomatic bacteriuria) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางโรคติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplant recipients) โดยมีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50<sup>2</sup> และร้อยละ 43<sup>2-4</sup> ตามลำดับ ในอดีตมีการศึกษาเรื่องการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจะมีการเสียชีวิต (all-cause mortality) ที่สูงกว่าและการทำงานของไตที่ได้รับปลูกถ่าย (allograft function) ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ<sup>4, 5</sup> โดยยังมีการศึกษาพบว่าการมีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ<sup>2</sup>

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจากคำแนะนำของ Infectious Disease Society of America (IDSA guidelines) แนะนำให้รักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการเฉพาะในหญิงมีครรภ์และก่อนการทำหัตถการทางระบบทางเดินปัสสาวะที่คาดว่าจะมีเลือดออกจากเยื่อหุ้มทางเดินปัสสาวะ (urologic procedures for which mucosal bleeding is anticipated) เท่านั้น<sup>6</sup> แต่การรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตน่าจะมีความประโยชน์และสามารถลดการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้เช่นกัน แม้ว่าจากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการ

ปลูกถ่ายไตจะพบว่าไม่สามารถลดอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้ แต่การศึกษาเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดสำคัญคือไม่ได้เป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าส่วนมากจะใช้เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone ได้แก่ ciprofloxacin, ofloxacin, และ levofloxacin หรือยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam เช่นยา amoxicillin/clavulanic acid เป็นต้น เนื่องจากเชื้อก่อโรคที่สำคัญคือเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่นเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) เพิ่มมากขึ้นทำให้ยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ในการรักษามีประสิทธิภาพในการรักษาลดลง<sup>7, 8</sup>

Fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ phosphoenolpyruvate synthetase ซึ่งมีหน้าที่ในการสังเคราะห์สาร peptidoglycan ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial cell wall) ยา fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) โดยสามารถครอบคลุมครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant *S. aureus*), *Enterococcus* spp. (including vancomycin-resistant enterococci), Enterobacteriaceae (including ESBLs and Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strain), และ *Pseudomonas aeruginosa* จึงสามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่ก่อให้เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการได้เกือบทั้งหมด โดยยา fosfomycin มีทั้งรูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous formulation) และรูปแบบผงรับประทาน (powder formulation) ยา fosfomycin ทั้งสองรูปแบบมีข้อบ่งชี้ทางไตและมีความเข้มข้นที่สูงในปัสสาวะ ยา fosfomycin มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างยา (drug interaction) กับยาอื่นค่อนข้างน้อย และไม่พบว่ามีปฏิสัมพันธ์ระหว่างยากับยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เช่นยา tacrolimus, cyclosporine, และ mycophenolate mofetil เป็นต้น ยา fosfomycin มีผลข้างที่สามารถพบได้คือ ท้องเสีย ร้อยละ 10.4, ปวดศีรษะ ร้อยละ 10.3, ช่องคลอดอักเสบ ร้อยละ 7.6, คลื่นไส้อาเจียน ร้อยละ 5.2, ปวดท้อง ร้อยละ 1.8, และผื่น ร้อยละ 1.4<sup>9</sup>

ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration) ได้ให้การรับรองยา fosfomycin ในรูปแบบผงรับประทานสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ซับซ้อน (uncomplicated urinary tract infection) ในผู้ป่วยผู้หญิงเท่านั้น<sup>10</sup> แต่ในระยะหลังเริ่มมีการศึกษาพบว่ายา fosfomycin มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการและมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะไม่แตกต่างไปจากยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นได้แก่ fluoroquinolone และ beta-lactam ที่นิยมใช้เป็นมาตรฐาน (standard of care) ในการรักษาภาวะดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่ายา fosfomycin มีประสิทธิภาพดีกว่ายาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone ในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายหลังการทำหัตถการทางระบบทางเดินปัสสาวะอีกด้วย<sup>11-15</sup>

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่ายา fosfomycin น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันนั้นเป็นข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาในกลุ่มผู้หญิงตั้งครรภ์และกลุ่มผู้ป่วยที่ทำหัตถการทางระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งมีลักษณะทางกายวิภาค (anatomy), สรีรวิทยา (physiology), และลักษณะทางภูมิคุ้มกัน (immunology) ที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงต้องการทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา fosfomycin เปรียบเทียบกับยา levofloxacin ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ เพื่อจะได้นำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปใช้ประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไปในอนาคต

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (Primary research question)

อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ภายใน 28 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ครบแตกต่างกันหรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research questions)

1. อัตราการเกิดภาวะ persistence bacteriuria ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ภายใน 28 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ครอบคลุมแตกต่างกันหรือไม่

2. อัตราการเกิดภาวะ recurrence bacteriuria ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ภายใน 28 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ครอบคลุมแตกต่างกันหรือไม่

3. ผลข้างเคียง (adverse event) และผลข้างเคียงที่รุนแรง (severe adverse event) ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ภายใน 28 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ครอบคลุมแตกต่างกันหรือไม่

4. อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ภายใน 90 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin ครอบคลุมแตกต่างกันหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา fosfomycin ในการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการเปรียบเทียบกับยา levofloxacin

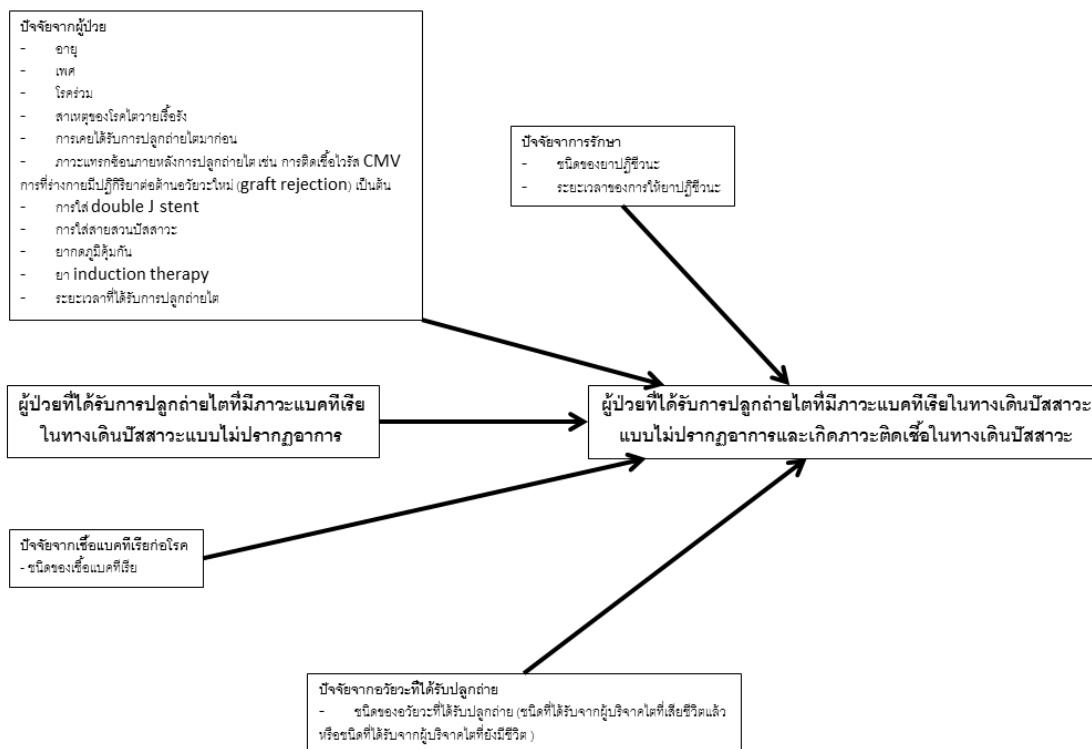
### 1.4 สมมุติฐาน

อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา levofloxacin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



## 1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย



## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

## 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. ภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ (asymptomatic bacteriuria): การมีแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  CFU/mL ในปัสสาวะด้วยเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกัน 2 ครั้งติดกันและไม่มีอาการผิดปกติในผู้หญิงหรือมีแบคทีเรียมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  CFU/mL ในปัสสาวะโดยวิธีการเก็บแบบ clean-catch voided เพียง 1 ครั้งและไม่มีอาการผิดปกติในผู้ชาย<sup>6</sup> โดยขั้นตอนการเก็บปัสสาวะนั้นใช้วิธีที่เป็นมาตรฐานสากล<sup>16</sup> และการเพาะเชื้อนั้นทำโดยใช้ calibrated loop ขนาด 1/1000 ป้ายปัสสาวะลงบน blood agar และ cystine lactose electrolyte deficient (CLED) agar โดยเก็บไว้ที่  $35 \pm 2$  องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 18-48 ชั่วโมง สำหรับการทดสอบระบุชนิดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial identification) และการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะนั้นใช้ระบบอัตโนมัติของ VITEK 2 (bioMérieux, Marcy d'Etoile,

France) โดยแปลผลความไวต่อยาปฏิชีวนะตาม Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) guidelines 2017

2. ภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infections): การมีแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  CFU/mL ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะโดยสามารถแบ่งเป็นการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower UTIs) โดยจะมีอาการได้แก่ ปัสสาวะแสบขัด, ปัสสาวะบ่อย, ปัสสาวะขุ่น, และปวดหัวหน่าว และภาวะกรวยไตอักเสบ (acute pyelonephritis) โดยจะมีอาการได้แก่ มีไข้, หนาวสั่น, ปัสสาวะแสบขัด, ปัสสาวะบ่อย, ปัสสาวะขุ่น, ปวดเอว, และมีอาการเจ็บที่อวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft pain)<sup>6</sup>

3. ภาวะ persistence bacteriuria: การมีแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  CFU/mL ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และต้องเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกับที่เคยมีมาก่อนการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และจะต้องไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

4. ภาวะ recurrence bacteriuria: การกลับมามีแบคทีเรียในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  CFU/mL ซ้ำกล่าวคือเคยมีการปราศจากเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ (sterile urine culture) ไปแล้วภายหลังจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แต่กลับมามีเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญอีก โดยอาจจะเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดเดิมหรือต่างชนิดกับที่เคยมีมาก่อนการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก็ได้ และจะต้องไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

5. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต: ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดได้แก่ ชนิดที่ได้รับจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิตแล้ว (cadaveric donor) และชนิดที่ได้รับจากผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิต (living donor)

7. การมีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่ (graft rejection): การมีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่ สามารถได้แบ่งเป็นชนิดได้แก่ cellular immune response และ/หรือ humoral immune response โดยวินิจฉัยได้จากผลการตรวจจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อ (histology) และการย้อมสีพิเศษเพิ่มเติม

8. ผลข้างเคียงที่รุนแรง (serious adverse event): ผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดภาวะดังนี้

1. ทำให้เสียชีวิต
2. เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต
3. ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
4. เกิดความพิการหรือทุพพลภาพที่สำคัญอย่างถาวร
5. เกิดความพิการหรือความผิดปกติแต่กำเนิด

## 1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยรูปแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดยมีการปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ (assessor blind)

## 1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยลงชื่อในใบยินยอมด้วยความสมัครใจ
3. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย โดยพิจารณาตามกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria) และกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)
4. สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้รับยา fosfomycin ขนาด 3 กรัมผสมกับน้ำเปล่า 1 แก้วรับประทานทันที 1 ครั้ง กลุ่มที่สองได้รับยา levofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัมรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้าเป็นระยะเวลา 5 วันติดต่อกัน (ปรับขนาดของยาได้ตามค่าการทำงานของไต) โดยการวิธีการสุ่มแบบง่าย (simple random sampling method)
5. ยา fosfomycin ได้รับจากบริษัทเสริมมิตรพาณิชย์ จำกัด ซึ่งเป็นตัวแทนจำหน่ายของบริษัท ZAMBON SWITZERLAND LTD. และยา levofloxacin ได้รับจากบริษัทสยามเภสัช จำกัด

6. ผู้ป่วยรับประทานยาตามกลุ่มทดลองที่ตนได้รับมอบหมายให้หมดและมาตรวจติดตามอาการตามนัดทุกครั้ง
7. ไม่ใช้ยาปฏิชีวนะอื่นนอกเหนือจากยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการวิจัย
8. ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจติดตามอาการที่ระยะเวลา 7 และ 28 วันภายหลังจากที่รับประทานยาปฏิชีวนะครบ โดยจะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย สอบถามอาการผิดปกติที่อาจเป็นอาการของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะหรืออาการข้างเคียงจากการใช้ยา นอกจากนี้จะมีการตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะ (urine culture) ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา เพื่อประเมินผลการรักษาตาม คำถามหลัก และคำถามรองของการศึกษา โดยผู้ที่ตรวจติดตามอาการจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin
9. มีการติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ 90 วันภายหลังจากรับประทานยาปฏิชีวนะครบ เพื่อติดตามดูว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเพิ่มเติมจากที่ 28 วันหรือไม่
10. การเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทำตอนที่เริ่มเข้าการศึกษา และหลังจากหลังรับประทานยาปฏิชีวนะครบไปแล้ว 7, 28, และ 90 วัน
11. ถ้าผู้ป่วยมีผื่นหรืออาการอื่นใดที่สงสัยว่าเป็นผลข้างเคียงจากปฏิชีวนะผู้ป่วยสามารถโทรศัพท์แจ้งผู้ทำการวิจัยได้ที่ โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการดูแลที่เหมาะสมจากผู้สนับสนุนการวิจัย
12. ถ้าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติที่อาจจะเป็นอาการของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะผู้ป่วยสามารถโทรศัพท์แจ้งผู้ทำการวิจัยทันที โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการดูแลที่เหมาะสมจากผู้สนับสนุนการวิจัย

#### 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

การวิจัยนี้สอดคล้องกับหลักจริยธรรมพื้นฐาน 3 ข้อของ The Belmont Report คือ

##### 1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person)

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของอาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัย และหากอาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา และการขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของอาสาสมัครผู้

เข้ารับการวิจัยแต่อย่างไร และข้อมูลของอาสาสมัครในการวิจัยจะไม่มีเปิดเผยชื่อผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ เป็นต้น

## 2. หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย (beneficence)

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้อาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยลดโอกาสในการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้ แต่ถ้าวินิจฉัยปฏิบัติวิธีนี้ไม่สามารถลดการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้ อาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้ แต่จะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายา fosfomycin ไม่ได้ดีไปกว่ายา levofloxacin ในการรักษาภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการและการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ นอกจากนี้ยา fosfomycin มีข้อดีที่เหนือกว่ายา levofloxacin ในแง่การครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่กว้างกว่า และการบริหารยาที่ได้สะดวกกว่าเนื่องจากรับประทานยาเพียงครั้งเดียวเท่านั้น นอกจากนี้ด้านความเสี่ยงที่อาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยอาจจะได้รับจากการวิจัยได้แก่อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้ในการวิจัยหรือความเสี่ยงอื่นๆที่ไม่ทราบแน่นอน หากอาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้น ผู้วิจัยจะให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย อาสาสมัครผู้เข้ารับการวิจัยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด

## 3. หลักความยุติธรรม (justice)

ในการวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกที่ชัดเจน การคัดเลือกนั้นทำโดยไม่มีอคติ (selection bias) และการวิจัยนี้ไม่เลือกกลุ่มตัวอย่างที่เสี่ยงง่าย (vulnerable subjects) เช่น ผู้มีอายุต่ำกว่า 18 ปี เป็นต้น และการวิจัยนี้มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา

### 1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้ไม่สามารถปกปิดการให้ยาปฏิชีวนะระหว่างสองกลุ่มได้เนื่องจากความแตกต่างของรูปแบบ (ผงแป้งละลายน้ำ เปรียบเทียบกับ เม็ด) และวิธีการบริหารยา (รับประทาน 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับ รับประทานวันละ 1 ครั้ง 5 วันติดต่อกัน) ของยาปฏิชีวนะสองชนิด ซึ่งทำให้ผู้ป่วยจะทราบชนิดของยาปฏิชีวนะที่ตนได้รับ และในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการทดสอบความไวของยา

fosfomycin ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ เนื่องจากยา fosfomycin ไม่ได้อยู่ในระบบอัตโนมัติของ VITEK 2 ทำให้ไม่ทราบผลความไวของ ยา fosfomycin ที่แท้จริงได้

### 1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

เพื่อทราบประสิทธิภาพของยา fosfomycin ในการป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ ว่าดีกว่ายา levofloxacin หรือไม่ เพื่อจะได้นำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปใช้ประกอบการตัดสินใจการดูแลรักษา ผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการเป็นกลุ่มประชากรที่ใช้ทำการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยที่รับปลูกถ่ายไตนี้มีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยอื่น ประกอบกับมีระยะเวลาในการทำวิจัยที่ค่อนข้างจำกัด อาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการได้ และโดยปกติแล้วผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะตรวจติดตามอาการกับอายุรแพทย์โรคไตเป็นหลัก ไม่ได้ตรวจกับอายุรแพทย์โรคติดเชื้อเป็นประจำ ดังนั้นการแก้ไขคือจะต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี มีการประสานงานและขอความร่วมมือกับอายุรแพทย์โรคไตในการหาและส่งต่อผู้ป่วยเพื่อนำมาเข้าร่วมการศึกษาให้ครบตามจำนวนที่ตั้งเป้าไว้

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

### อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

Chuang และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้าหลัง (retrospective cohort study)<sup>4</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 500 คน โดยทำการติดตามอาการเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 42 เดือน (6–78 เดือน) พบว่า 213 คน (ร้อยละ 43) มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้แก่ เพศหญิง, การมีอายุมากกว่า 65 ปี, การมีโรคไตจากภาวะปัสสาวะไหลย้อน (reflux kidney disease) ก่อนทำการปลูกถ่ายไต, และการใช้ยา azathioprine เป็นยากดภูมิคุ้มกัน และยังพบว่าการได้รับไตจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิต (living donor) เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

Ariza-Heredia และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้าหลัง<sup>5</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 301 คน โดยทำการติดตามอาการเป็นระยะเวลา 24 เดือน พบว่า 101 คน (ร้อยละ 34) มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ครั้ง พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้แก่ เพศหญิง, การมีลักษณะทางกายวิภาคของทางเดินปัสสาวะผิดปกติ (urological abnormality), และการที่ยังมีสายสวนท่อไต (ureteral stent) คาไว้ และยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจะมีค่าการทำงานของไตที่ได้รับปลูกถ่ายวัดโดยใช้ Iothalamate clearance ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย แต่กลับไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่ (graft rejection) ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้

สำหรับเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยนั้น Fiorante และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้าหลัง<sup>2</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 189 คน โดยทำการติดตามอาการเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 36 เดือน พบว่า 96 คน (ร้อยละ 50.79) จะมีภาวะมีแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ โดยส่วนมากแล้วมักจะเกิดภายในระยะเวลา 1 ปีแรกภายหลังการ

ปลูกถ่ายไต โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรกได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 58.31), *Enterococcus faecalis* (ร้อยละ 11.08) และ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 9.33) ตามลำดับ และพบว่า 19 คน (ร้อยละ 10) จะมีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้แก่ การมีภาวะมีแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ, การได้รับการปลูกถ่ายไตจากสาเหตุไตอักเสบเรื้อรัง (chronic glomerulonephritis), และการมีภาวะร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่

หลังจากนั้น Origuen และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า<sup>๑</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจาก 2 การศึกษาย่อย โดยทำการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าสามารถแยกเชื้อแบคทีเรียจากปัสสาวะที่ส่งตรวจได้ทั้งหมด 336 ครั้งจากการศึกษาที่หนึ่ง และ 716 ครั้งจากการศึกษาที่สอง โดยพบว่า 292 ครั้ง (ร้อยละ 86.9) จากการศึกษาที่หนึ่ง และ 661 ครั้ง (ร้อยละ 92.3) จากการศึกษาที่สอง เป็นภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ พบว่าเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย 3 อันดับแรกได้แก่ *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, และ *Klebsiella pneumoniae* ตามลำดับ ใน การศึกษานี้ยังพบว่ามีสัดส่วนของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs สูงถึงร้อยละ 26.1 โดยพบว่ามีฤทธิ์ยา ciprofloxacin สูงถึงร้อยละ 54.5 ในขณะที่ยา fosfomycin นั้นพบว่ามีฤทธิ์ยาเพียงแค่อ้อยู่ 13.1 เท่านั้น

**การใช้ยา fosfomycin ในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการและป้องกันการเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ**

Bayrak และคณะได้ทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, open label)<sup>12</sup> ถึงประสิทธิภาพของยา fosfomycin ในการรักษาผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 (second trimester) ที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการจำนวน 84 คน โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยา cefuroxime โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และ cefuroxime จำนวน 44 และ 40 คนตามลำดับ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin รับประทานขนาด 3 กรัม 1 ครั้ง ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา cefuroxime จะได้รับรับประทานขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลาทั้งหมด 5 วัน พบว่าเชื้อที่เป็น



สาเหตุของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ ได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 94), *Enterococcus faecalis* (ร้อยละ 3.6), และ *Staphylococcus* spp. (ร้อยละ 2.4) ผลการศึกษาที่ต้องการวัดคืออัตราการปราศจากเชื้อของปัสสาวะ (sterile urine cultures) ภายหลังจากการรักษาด้วยยา fosfomycin และ cefuroxime คือ ร้อยละ 93.2 และ ร้อยละ 95 ตามลำดับ (P value=0.91) และยังพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียง (adverse effects) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin คือ 1 คน (allergic skin rash, 1/44, ร้อยละ 2.27) และ 2 คนในกลุ่มที่ได้รับยา cefuroxime (vulvovaginal moniliasis, 2/40, ร้อยละ 5) และไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรง (serious adverse events)

Estebanez และคณะได้ทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม<sup>11</sup> เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา fosfomycin ในการรักษาผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการจำนวน 109 คน โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยา amoxicillin/clavulanic โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และ amoxicillin/clavulanic จำนวน 53 และ 56 คนตามลำดับ โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin จะได้รับประทานยาขนาด 3 กรัม 1 ครั้ง ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา amoxicillin/clavulanic จะได้รับประทานยาขนาด 500 มิลลิกรัม/125 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งเป็นระยะเวลาทั้งหมด 7 วัน โดยพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่พบบ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 64.1), *Proteus mirabilis* (ร้อยละ 7.7), และ *Streptococcus agalactiae* (ร้อยละ 7.6) ผลการศึกษาหลักพบว่าอัตราการปราศจากเชื้อของปัสสาวะที่ 2 สัปดาห์ภายหลังจากการรักษาด้วยยา fosfomycin และ amoxicillin/clavulanic คือ ร้อยละ 83.01 และ ร้อยละ 80.37 ตามลำดับ (relative risk (RR) = 1.195, 95% confidence interval(CI) = 0.451–3.165) และพบว่าผลการเกิด recurrence (ติดเชื้อโดยเชื้อตัวเดียวกันภายใน 2 สัปดาห์ภายหลังจากการรักษาครบ) และ reinfection (ติดเชื้อโดยเชื้อคนละตัวภายหลัง 2 สัปดาห์ภายหลังจากการรักษาครบ) และการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของทั้ง 2 กลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน และท้องเสียของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin ยังมีน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา

amoxicillin/clavulanic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย (RR=0.10, 95% CI=0.01–0.72) โดยไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรง

Costantini และคณะได้ทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม<sup>15</sup> ในผู้ป่วยผู้หญิงที่มีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซ้ำซ้อน (recurrent urinary tract infection) อย่างน้อย 3 ครั้งภายในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา โดยศึกษาผลของการป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายในระยะเวลา 2 ปีตั้งแต่เริ่มการรักษาของยา fosfomycin ขนาด 3 กรัมต่อสัปดาห์เปรียบเทียบกับในกลุ่มที่ได้รับยา fluoroquinolone คือ prulifloxacin ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin และยา prulifloxacin จำนวนกลุ่มละ 76 คน พบว่าการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายในระยะเวลา 2 ปีตั้งแต่เริ่มการรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test; P value=0.41) และยังพบว่าจำนวนของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของทั้งสองกลุ่มลดลงถึง ร้อยละ 25.3 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยารักษา (P value=0.001) โดยจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงหลังได้รับยา prulifloxacin คือ 5 คน (ท้องเสีย 1 คน, ช่องคลอดอักเสบ 3 คน, คลื่นไส้อาเจียน 1 คน) และ 8 คนในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin (ท้องเสีย 5 คน, ปวดท้อง 1 คน, ช่องคลอดอักเสบ 3 คน, คลื่นไส้อาเจียน 1 คน) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรง

สำหรับในผู้ที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการก่อนไปทำหัตถการทางระบบทางเดินปัสสาวะนั้น Ongün และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า<sup>13</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 620 คนที่มาทำหัตถการ transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate (TRUSBP) โดยศึกษาผลของการป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่ระยะเวลา 1 เดือนภายหลังการทำ TRUSBP ของยา fosfomycin ขนาด 3 กรัม 1 ครั้งก่อนทำหัตถการเปรียบเทียบกับยา levofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง 5 วัน โดยเริ่มยา 1 วันก่อนทำหัตถการ และยา ciprofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง 5 วัน โดยเริ่มยา 1 วันก่อนทำหัตถการ โดยยาทั้งสามตัวอยู่ในรูปแบบยารับประทานทั้งหมด โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin, levofloxacin และยา ciprofloxacin จำนวน 104 คน, 110 คน และ 406 คนตามลำดับ พบว่าการ

เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายหลังการทำหัตถการที่ระยะเวลา 1 เดือนของทั้งสามกลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Fahmy และคณะได้ทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม<sup>14</sup> ในผู้ป่วย จำนวน 412 คนที่มาทำหัตถการ TRUSBP โดยศึกษาผลของการป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะที่ระยะเวลา 1 เดือนภายหลังการทำ TRUSBP ของยา fosfomycin ขนาด 3 กรัม 1 ครั้ง ก่อนทำหัตถการเปรียบเทียบกับยา ciprofloxacin ร่วมกับยา metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 3 วัน โดยเริ่มยา 1 วันก่อนทำหัตถการ โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin และยา ciprofloxacin ร่วมกับยา metronidazole จำนวน 202 คนและ 210 คน ตามลำดับ พบว่าการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายหลังการทำหัตถการที่ระยะเวลา 1 เดือนของกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin มีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าเชื้อก่อ โรคของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของกลุ่มที่ได้ยา fosfomycin ได้แก่ *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. และ *Pseudomonas* spp. ส่วนเชื้อก่อโรคของภาวะติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะของกลุ่มที่ได้ยา ciprofloxacin ร่วมกับ metronidazole ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Staphylococcus epidermidis* โดยพบว่าเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่มี การดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นมีการศึกษาค้นคว้าจำกัด โดย Green และ คณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า<sup>7</sup> ในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ ปรากฏอาการจำนวน 112 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษา 22 คนและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา 90 คน โดยเก็บข้อมูลภายในช่วง 12 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุ ของภาวะแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่พบบ่อย 3 อันดับแรกได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 42.8), *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 15.2) และ *Enterococcus* spp. (ร้อยละ 12) โดยพบอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร้อยละ 54 และ 30 ตามลำดับ (OR=2.8, 95 % CI 1.0–7.2) ซึ่งถือว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้าและ คณะผู้วิจัยไม่สามารถหาจำนวนกลุ่มประชากรตัวอย่าง (sample size) ได้ครบตามที่ได้คำนวณ ไว้และยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในการศึกษานี้ส่วน

ใหญ่ใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ได้แก่ยา ciprofloxacin และ ยา ofloxacin ในขณะที่ผลการทดสอบความไว (susceptibility testing) ของเชื้อก่อโรคต่อยาปฏิชีวนะในการศึกษานี้พบว่าเชื้อส่วนใหญ่ไม่ไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolone เนื่องจากเป็นเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBLs หรือเป็นเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterococcus* spp. จึงอาจจะทำให้การรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในการศึกษานี้ไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะได้

โดยสรุปจะเห็นได้ว่ายา fosfomycin สามารถนำมาใช้ในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้หญิงตั้งครรภ์ และป้องกันภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TRUSBP ได้ไม่ด้อยไปกว่ายาในกลุ่ม fluoroquinolone ในรูปแบบรับประทาน ได้แก่ยา ciprofloxacin, ofloxacin และ levofloxacin ซึ่งในปัจจุบันถูกบรรจุอยู่ในแนวทางการรักษามาตรฐาน (standard guideline)<sup>6, 17</sup> ของการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาทั้งสองกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

#### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

#### เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
3. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา fosfomycin หรือยาในกลุ่ม fluoroquinolone
4. ผู้ป่วยที่ยังคงมีการใส่สายสวนปัสสาวะชนิดต่างๆอยู่ เช่น double-J ureteral stent, indwelling urethral catheter เป็นต้น
5. ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ (systemic antibiotics) นอกเหนือไปจากยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) ที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ภายในระยะเวลา 7 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา
6. ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate) ต่ำกว่า 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

#### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population: ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

Sample population: ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะมีแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่มาตรวจรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) แต่อย่างไรก็ตามสามารถคำนวณขนาดของตัวอย่างโดยใช้สูตรทดสอบความแตกต่างค่าสัดส่วนของประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (proportion difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน โดยสูตรคือ

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

โดยแทนค่าตัวแปรดังนี้

$n$  = ขนาดของตัวอย่างแต่ละกลุ่ม

$n_1$  = ขนาดของตัวอย่างแต่ละกลุ่มที่ปรับตาม dropout rate =  $n/1-d$

$Z_{\alpha}$  = ค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติเมื่อกำหนดค่า  $\alpha$  - error เท่ากับ 0.05 = 1.96

$Z_{\beta}$  = ค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติเมื่อกำหนดค่า  $\beta$ -error เท่ากับ 0.20 = 0.80

$P = p_1 + p_2/2$ ,  $Q = 1-P$

$p_1$  = ค่าสัดส่วนของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่ได้รับการรักษาด้วยยา levofloxacin ได้มาจากการศึกษาที่เคยทำมาในอดีตที่เคยมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone ในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต = 0.54<sup>7</sup>

$p_2$  = ค่าสัดส่วนของการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin = 0.24 (ทางคณะผู้วิจัยประเมินว่าน่าจะลดการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะลงได้อย่างน้อย ร้อยละ 30 ถึงจะถือว่ามีผลสำคัญทางคลินิก (clinical significant))

$d$  = dropout rate, ในการศึกษานี้กำหนดให้มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 10

เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้จำนวน  $n$  เท่ากับ 40 คนต่อกลุ่ม (รวม = 80 คน) เนื่องจากการศึกษานี้อาจมีผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ไม่ปฏิบัติตามวิธีดำเนินการวิจัย หรือไม่สามารถมาตรวจ

ตามนัดได้ จึงกำหนด dropout rate ร้อยละ 10 เท่ากับ 5 คนต่อกลุ่ม ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัย  $n_1 = 45$  คนต่อกลุ่ม (รวม = 90 คน)

### **การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)**

ตัวแปรอิสระ คือ การรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin

ตัวแปรตาม คือ อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ตัวแปรควบคุม คือ อายุ, เพศ, การเคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน (previous kidney transplant), สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง, ระยะเวลาที่ได้รับการฟอกไตก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต, ชนิดของไตที่ได้รับมา (cadaveric donor หรือ living donor), ชนิดของยาที่ใช้ในการ induction therapy, การได้รับยา TMP/SMX เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii*, การมีภาวะติดเชื้อจาก cytomegalovirus, การมีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่, การมีภาวะปัสสาวะไหลย้อน (vesicoureteral reflux), ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ, ระยะเวลาภายหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต, ค่าการทำงานของไต และชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

### **3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย**

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. ขอความร่วมมือในการหาอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยไปยัง สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. กำหนดจำนวนตัวอย่างไว้ก่อน (quota sampling) คือ 90 คน โดยใช้ระยะเวลาการรวบรวมอาสาสมัคร 11 เดือน การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ และเกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ
5. อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ที่มาของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถาม ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความ

ยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ จะเป็นการลับและนำเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย

6. ขอความยินยอมการเข้าร่วมทำการวิจัยจากผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยให้มีการเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (consent form)

7. สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้รับยา fosfomycin ขนาด 3 กรัมผสมกับน้ำเปล่า 1 แก้วรับประทานทันที 1 ครั้ง กลุ่มที่สองได้รับยา levofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัมรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้าเป็นระยะเวลา 5 วันติดต่อกัน (ปรับขนาดของยาได้ตามค่าการทำงานของไต) โดยการสุ่มแบบง่าย (simple random sampling method) ด้วยการจับสลาก

8. ยา fosfomycin ได้รับจากบริษัทเสริมมิตรพาณิชย์ จำกัด ซึ่งเป็นตัวแทนจำหน่ายของบริษัท ZAMBON SWITZERLAND LTD. และยา levofloxacin ได้รับจากบริษัทสยามเภสัช จำกัด

9. ผู้ป่วยรับประทานยาตามกลุ่มทดลองที่ตนได้รับมอบหมายให้หมด และมาตรวจติดตามอาการตามนัดทุกครั้ง

10. ไม่ใช้ยาปฏิชีวนะอื่นนอกเหนือจากยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการวิจัย

11. โทรศัพท์แจ้งนัดและเตือนสำหรับการตรวจติดตามในครั้งแรก และครั้งต่อไป

12. ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจติดตามอาการที่ระยะเวลา 7 และ 28 วันภายหลังจากที่รับประทานยาปฏิชีวนะครบ โดยจะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย สอบถามอาการผิดปกติที่อาจเป็นอาการของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะหรืออาการข้างเคียงจากการใช้ยา นอกจากนี้จะมีการตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะ (urine culture) ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา ดังแสดงตามรูปภาพที่ 1 เพื่อประเมินผลการรักษาตาม คำถามหลัก และคำถามรองของการศึกษา โดยผู้ที่ตรวจติดตามอาการจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin

13. มีการติดตามข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ 90 วันภายหลังจากที่รับประทานยาปฏิชีวนะครบ เพื่อติดตามดูว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเพิ่มเติมจากที่ 28 วันหรือไม่

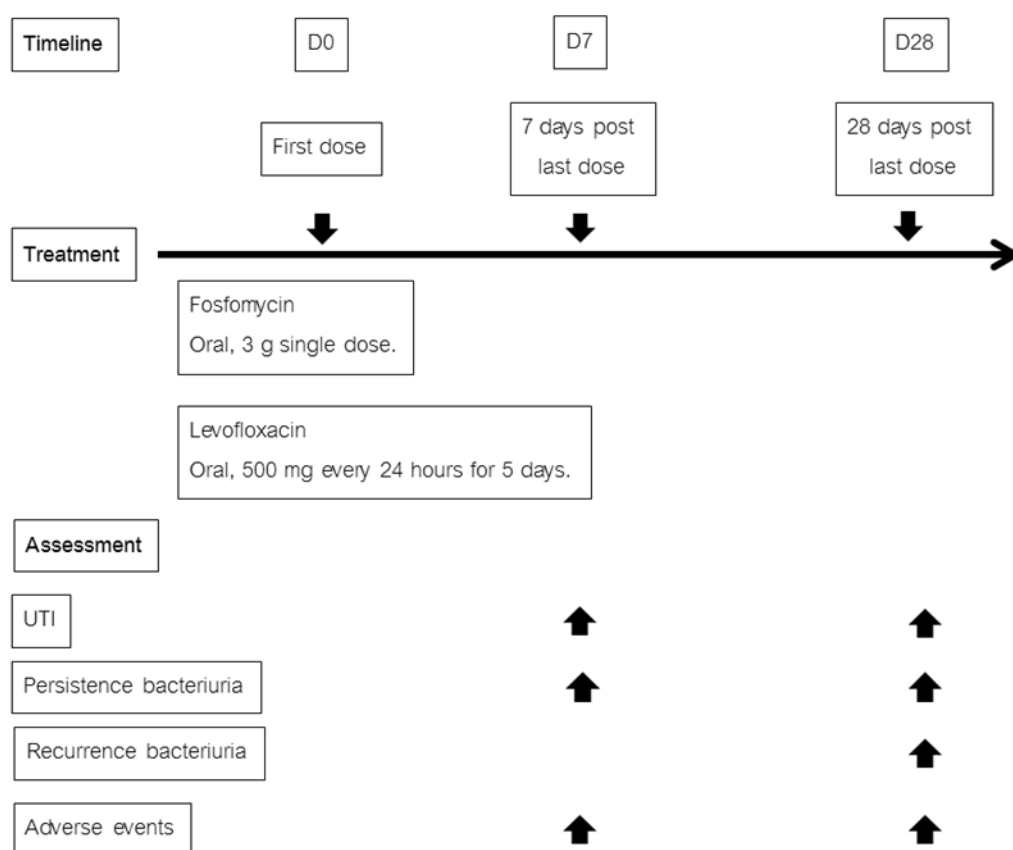


14. การเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทำตอนที่เริ่มเข้าการศึกษา และหลังจากหลังรับประทานยา ปฏิชีวนะครบไปแล้ว 7, 28, และ 90 วัน

15. ถ้าผู้ป่วยมีผื่นหรืออาการอื่นใดที่สงสัยว่าเป็นผลข้างเคียงจากปฏิชีวนะผู้ป่วยสามารถ โทรศัพท์แจ้งผู้ทำการวิจัยได้ทันที โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการดูแลที่เหมาะสมจากผู้สนับสนุนการวิจัย

16. ถ้าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติที่อาจจะเป็นอาการของภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยสามารถโทรศัพท์แจ้งผู้ทำการวิจัยทันที โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการดูแลที่เหมาะสมจากผู้สนับสนุนการวิจัย

17. สรุปผลการวิจัย, วิจัยณ์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงการนัดตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยที่ 7 วันและ 28 วันหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin หรือยา levofloxacin

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก ภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 5

ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยตรวจติดตามและบันทึกข้อมูลต่างๆ ลงในแบบฟอร์ม สำหรับบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ก) การรวบรวมข้อมูลทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS version 17.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลตัวแปรถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล continuous data ระหว่างสองกลุ่ม ใช้สถิติ unpaired t-test ถ้าข้อมูลมีการกระจายเป็นปกติ และใช้สถิติ Mann-Whitney U test ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายเป็นปกติ และสำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล categorical data ระหว่างสองกลุ่ม ใช้สถิติ chi square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวด้วยโปรแกรมทางสถิติ SPSS version 17.0 โดยใช้  $P < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

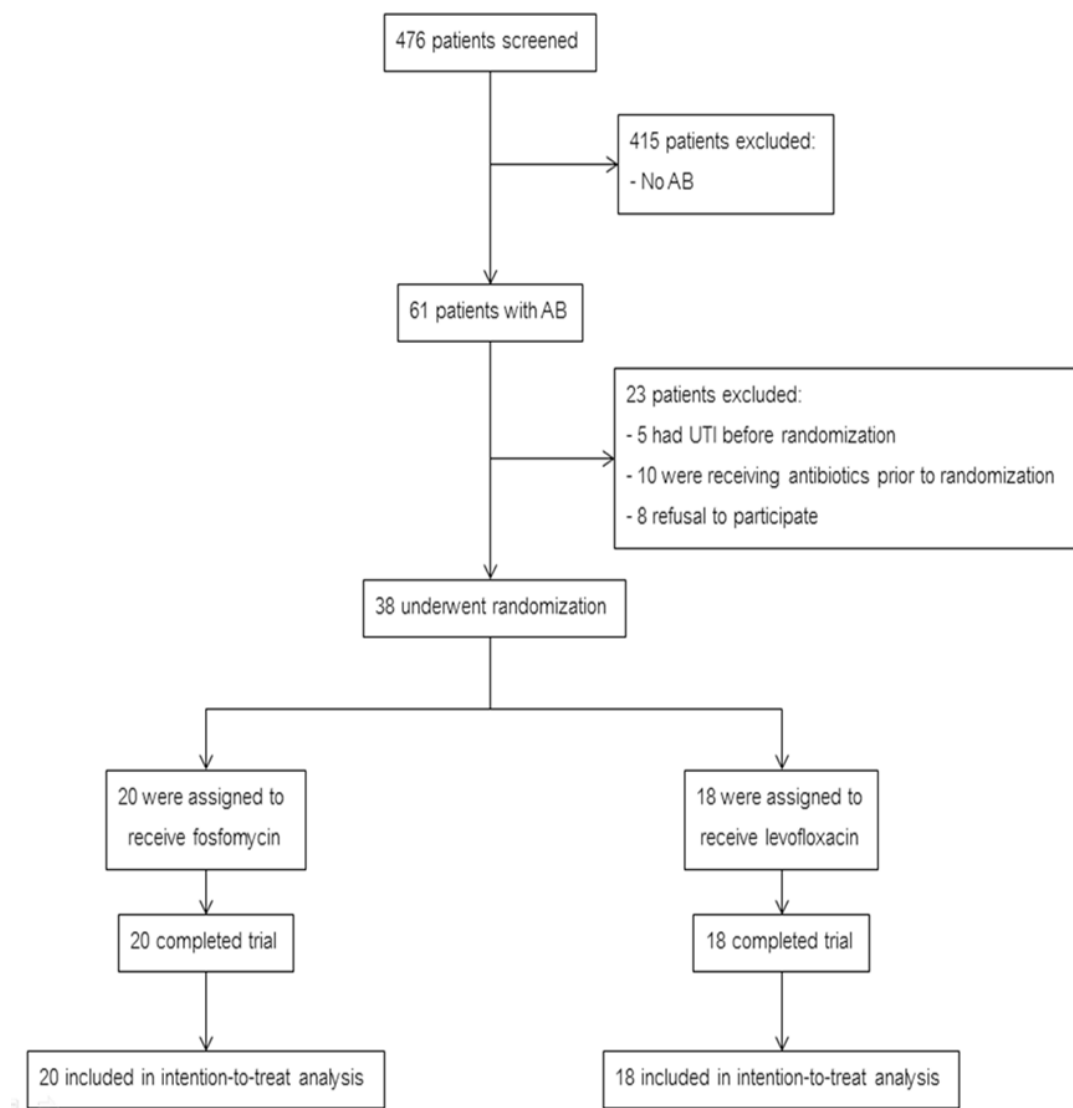
### คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

จากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 476 ราย ที่มารับการตรวจคัดกรองหาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2560 ถึงเดือนมีนาคม 2561 พบว่า 61 รายมีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ (ร้อยละ 12.8) โดยจาก 61 รายที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการนั้น พบว่ามีเพียง 38 รายเท่านั้นที่สามารถมาเข้าสู่กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่ม (randomization) ได้ โดยผู้ป่วย 23 รายที่ถูกคัดออกไปนั้นมีสาเหตุคือ ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่มจำนวน 5 ราย, ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะนอกเหนือไปจากยา TMP/SMX ที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ภายในระยะเวลา 7 วันก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่มจำนวน 10 ราย และผู้ป่วยปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 8 ราย โดยผู้ป่วย 38 รายที่สามารถมาเข้าสู่กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่มนี้ถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin จำนวน 20 ราย และได้รับยา levofloxacin 18 รายและทั้ง 38 รายนี้ได้รับการตรวจติดตามอาการจนจบการศึกษาครบทั้ง 38 รายดังแสดงตามรูปภาพที่ 2

จากผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่ได้รับยา fosfomycin และ 18 รายที่ได้รับยา levofloxacin พบว่ามีค่าอายุเฉลี่ยคือ  $52.9 \pm 13.9$  ปี และ  $55.0 \pm 9.2$  ปี ตามลำดับ โดยแบ่งเป็นผู้ชาย 7 ราย (ร้อยละ 35) และ 9 ราย (ร้อยละ 50) ตามลำดับโดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) อื่นๆของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกันดังแสดงตามตารางที่ 1 ยกเว้นสัดส่วนของผู้ที่ได้รับยา TMP/SMX เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin นั้นมีค่ามากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 61.1 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 25,  $P = 0.04$ ) ดังแสดงตามตารางที่ 1

สำหรับเชื้อแบคทีเรียก่อโรคของภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการที่พบบ่อย 3 อันดับแรกได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 52.6), *Citrobacter koseri* (ร้อยละ 10.5) และ *Enterococcus faecalis* (ร้อยละ 10.5) ตามลำดับ โดยพบว่าสัดส่วนของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคของ

ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงตามตารางที่ 1



รูปภาพที่ 2 แสดงการตรวจคัดกรอง, การลงทะเบียนเข้าการวิจัย, กระบวนการการเลือกกลุ่มโดยวิธีการสุ่ม และการตรวจติดตามอาการ

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristic	Fosfomycin (n=20)	Levofloxacin (n=18)
Age, years, mean $\pm$ SD	52.9 $\pm$ 13.9	55.0 $\pm$ 9.2
Male sex, n (%)	7 (35)	9 (50)
Previous KT, n (%)	0 (0)	2 (11)
Etiology of underlying ESRD, n (%)		
Unknown	9 (45)	5 (27.8)
Diabetic nephropathy	3 (15)	7 (38.9)
Glomerulonephritis	6 (30)	3 (16.7)
ADPKD	1 (5)	1 (5.6)
Other	1 (5)	2 (11.1)
Dialysis vintage, months, mean $\pm$ SD	60.0 $\pm$ 34.5	54.3 $\pm$ 36.0
Cadaveric kidney transplant, n (%)	15 (75)	10 (55.6)
Induction therapy with ATG, n (%)	2 (10)	2 (11.1)
Prophylaxis with TMP/SMX, n (%)	5 (25)	11 (61.1)
CMV infection, n (%)	2 (10)	5 (27.8)
Graft rejection, n (%)	6 (30)	3 (16.7)
Vesicoureteral reflux, n (%)	3 (15)	1 (5.6)
Immunosuppressant use, n (%)		
CNI+MMF+ corticosteroids	10 (50)	14 (77.8)
CNI+MMF	2 (10)	2 (11.1)
CNI+ corticosteroids	2 (10)	1 (5.6)
Other	6 (30)	1 (5.6)
Interval from transplantation to enrollment > 6 months, n (%)	19 (95)	15 (83.3)

Characteristic	Fosfomycin (n=20)	Levofloxacin (n=18)
eGFR at enrollment, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , mean ± SD	51.6 ± 21.2	60 ± 20.0
Isolated microorganisms, n (%)		
<i>Escherichia coli</i>	10 (50)	10 (55.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)	2 (11.1)
<i>Citrobacter koseri</i>	3 (15)	1 (5.6)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (5)	0 (0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (5)	3 (16.7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (15)	0 (0)
Others	2 (10)	2 (11.1)

\* P < 0.05

พบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง (Gram-negative bacilli) ในการศึกษาครั้งนี้คือตัวยากลุ่ม fluoroquinolones และ third generation cephalosporin สูงถึงร้อยละ 64.3 และร้อยละ 39.3 ตามลำดับ สำหรับผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาปฏิชีวนะที่สำคัญ ได้แก่ยา ceftriaxone, levofloxacin, และ TMP/SMX ของเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการโดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และยา levofloxacin ดังแสดงตามตารางที่ 2 สำหรับการทดสอบความไวของยา fosfomycin ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการนั้นไม่ได้ทำการทดสอบเนื่องจากยา fosfomycin ไม่ได้อยู่ในระบบอัตโนมัติของ VITEK 2

ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละของผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาปฏิชีวนะของ  
ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ

Microbiological Features, n (%)	Ceftriaxone		Levofloxacin		TMP/SMX	
	Fosfomycin	Levofloxacin	Fosfomycin	Levofloxacin	Fosfomycin	Levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	7/10 (70)	4/10 (40)	2/10 (20)	2/10 (20)	4/10 (40)	1/10 (10)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)*	1/2 (50)	0 (0)*	0/2 (0)	0 (0)*	0/2 (0)
<i>Citrobacter koseri</i>	3/3 (100)	0/1 (0)	3/3 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	0/1 (0)
<i>Providencia stuartii</i>	1/1 (100)	0 (0)*	1/1 (100)	0 (0)*	1/1 (100)	0 (0)*
<i>Enterococcus faecalis</i>	NA	NA	0/1 (0)	2/3 (66.7)	NA	NA
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3/3 (100)	0 (0)*	3/3 (100)	0 (0)*	NA	NA
Viridans streptococci	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	NA	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	NA	0 (0)*	1/1 (100)	NA	NA
<i>Achromobacter denitrificans</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA

\* N = 0

### ผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารอง

จากผู้ป่วยทั้งหมด 38 รายที่มาเข้าร่วมการศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin 18 ราย เมื่อติดตามการรักษาไปที่ 28 วันภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเลยไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยจากกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin หรือกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin สำหรับผลการศึกษารองนั้นเมื่อติดตามการรักษาไปที่ 28 วันภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ persistence bacteriuria จากกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 30) และ 9 ราย (ร้อยละ 50) ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.32$ ) ส่วนภาวะ recurrence bacteriuria นั้นพบว่าไม่มีเกิดขึ้นเลยในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และเกิดขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 5.6) ในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.47$ ) และเมื่อติดตามไปที่ 90 วันภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเลยในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin และเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 5.6) ในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.47$ ) เช่นกัน ผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารองดังแสดงตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารอง

Outcomes	Fosfomycin (n=20)	Levofloxacin (n=18)	OR (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Urinary tract infections, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Secondary outcomes				
Persistence bacteriuria, n (%)	6 (30)	9 (50)	0.43 (0.11 – 1.62)	0.32
Recurrence bacteriuria, n (%)	0 (0)	1 (5.6)	NA	0.47
UTIs during 3 months follow-up, n (%)	0 (0)	1 (5.6)	NA	0.47



## ผลข้างเคียง

จากการศึกษาเรื่องผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา พบผลข้างเคียงทั้งหมด 10 ครั้ง แบ่งเป็นผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin 5 ครั้ง (ร้อยละ 25) และในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin 5 ครั้ง (ร้อยละ 27.8) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=1.00$ ) โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนั้นพบว่าเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงทั้งหมด ได้แก่ ภาวะคลื่นไส้, ท้องเสีย, ไข้หวัด และผื่นแพ้ยา ซึ่งสามารถหายไปได้เองและไม่จำเป็นต้องหยุดยาที่ได้รับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังแสดงตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

Event	Fosfomycin (N=20)	Levofloxacin (N=18)	OR (95% CI)	P Value
Any adverse event, n (%)	5 (25)	5 (27.8)	0.87 (0.20 – 3.68)	1.00
Nausea, n (%)	2 (10)	3 (16.7)	0.56 (0.08 – 3.77)	0.65
Diarrhea, n (%)	3 (15)	0 (0)	NA	0.23
Rash, n (%)	0 (0)	1 (5.6)	NA	0.47
URIs, n (%)	0 (0)	1 (5.6)	NA	0.47

## บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

### อภิปรายผล

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ากรณีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการถือเป็นปัจจัยเสี่ยงประการหนึ่งของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต<sup>2</sup> แต่อย่างไรก็ตามการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตยังคงมีความคลุมเครือถึงประโยชน์ที่จะได้รับอยู่ ในการศึกษาของ Green และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า<sup>7</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการจำนวน 112 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษา 22 รายและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา 90 ราย โดยเก็บข้อมูลภายในช่วง 12 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติของอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เกิดจากภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายใน 30 วันหลังจากที่เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา แต่อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า และเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae นั้นมีสัดส่วนที่ไม่เท่ากัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการดื้อยาที่เพิ่มมากขึ้นในเชื้อแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรคในทางเดินปัสสาวะของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งได้กลายมาเป็นปัญหาทางโรคติดเชื้อที่สำคัญสำหรับผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในปัจจุบัน<sup>7, 8, 18</sup> และในการศึกษานี้พบว่าเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะกลุ่ม Enterobacteriaceae นั้นก็มีแนวโน้มการดื้อยาที่สูงเช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา

Fosfomycin รูปแบบผงรับประทานเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) และเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ที่เหมาะสมที่จะใช้ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ<sup>9</sup> และยังมีการศึกษาพบว่าในปัจจุบัน fosfomycin ยังคงมีความไวในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่ง

เป็นเชื้อก่อโรคหลักของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะสูงถึงร้อยละ 85<sup>8, 19-21</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า fosfomycin นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏในผู้หญิงตั้งครรภ์<sup>11, 12</sup> และมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะภายหลังการทำหัตถการ TRUSBP อีกด้วย<sup>13, 14</sup> ดังนั้น fosfomycin ก็น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพื่อป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ fosfomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตยังคงมีจำกัดอยู่ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระหว่างยา fosfomycin 1 ครั้งและยา levofloxacin 5 วันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเข้าร่วมทั้งสิ้น คือ 38 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin 18 ราย พบว่าที่ 28 วันภายหลังจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะขึ้นเลยไม่ว่าจะเป็นจากกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin หรือกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin ซึ่งต่ำมากเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นที่เคยทำมาในอดีตที่จะพบอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะประมาณ ร้อยละ 20-54<sup>3, 7, 22</sup> โดยสาเหตุที่อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในการศึกษานี้มีน้อยกว่าในการศึกษาที่ผ่านมาอาจมาจาก

1. จากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะสูงสุดจะอยู่ในช่วง 6 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต<sup>23, 24</sup> แต่ในการศึกษานี้จะพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มาเข้าร่วมการศึกษานี้มากกว่าร้อยละ 80 จะเปลี่ยนไตมานานเกิน 6 เดือน

2. ในการศึกษานี้จะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มาเข้าร่วมการศึกษานี้ส่วนใหญ่แล้วจะไม่ได้อยู่ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ โดยปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เช่น การใส่ ureteric stent, การมีภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่, มีภาวะโรคจากการติดเชื้อ cytomegalovirus, มีการใช้ยา mycophenolate mofetil, และการที่ไตดั้งเดิมมีโครงสร้างผิดปกติ (native kidney disease with urological malformation) เป็นต้น<sup>25, 26</sup>

3. ในการศึกษานี้การติดตามอาการภายหลังจากการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการนั้นมีการติดตามไปเพียงแค่ 28 วันเท่านั้น ในขณะที่การศึกษาที่ผ่านมาจะพบว่ามีการติดตามอาการภายหลังจากการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการอยู่ระหว่าง 6-24 เดือน<sup>3, 7, 22</sup>

สำหรับผลการศึกษารองนั้นพบว่า อัตราการเกิดภาวะ persistence bacteriuria และภาวะ recurrence bacteriuria ที่ 28 วันภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin แต่ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin นั้นมีความไวต่อยา levofloxacin เพียงแค่ ร้อยละ 33.3 เท่านั้น ตรงข้ามกับกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin ถึงแม้ว่าจะไม่ได้มีการทำการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการต่อยา fosfomycin แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความไวของยา fosfomycin ต่อเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae นั้นยังคงมีค่าอย่างน้อยร้อยละ 85 เลยทีเดียว<sup>8, 19-21</sup>

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งที่พบในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin นั้นยังคงมีอัตราการเกิดภาวะ persistence bacteriuria สูงถึงร้อยละ 30 ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยา fosfomycin ขนาด 3 กรัม 1 ครั้ง ทั้งที่ข้อมูลความไวในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคหลักของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะของยา fosfomycin นั้นมีค่าอย่างน้อย 85<sup>8, 19-21</sup> ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่ายา fosfomycin 1 ครั้ง อาจจะไม่เพียงพอก็ได้ โดยหากจะทำการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอาจจะต้องใช้ยา fosfomycin มากกว่า 1 ครั้ง เช่นเดียวกับที่ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบปัสสาวะ (complicated UTIs) ก็ได้<sup>9, 27</sup> (อันนี้ กก ไม่ได้คอมเมนต์ว่าเวอร์ไปเลยไม่ได้ลบครับ)

### จุดแข็งของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมการศึกษาแรก ที่มีการนำยา fosfomycin มาศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ

การปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังไม่พบการไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการวิจัย (protocol deviation) แต่อย่างใด และยังพบว่าอาสาสมัครที่มาเข้าร่วมงานวิจัยนี้สามารถมาตรวจติดตามอาการตามนัดได้อย่างครบถ้วน

### ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง จึงทำให้ไม่สามารถหาอาสาสมัครมาเข้าร่วมการศึกษาได้ถึงตามเป้าหมายที่ได้คำนวณไว้ ซึ่งอาจทำให้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในการศึกษานี้

2. การศึกษานี้ไม่ได้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (randomized, double-blind, controlled trials) โดยมีการปกปิดเฉพาะผู้ประเมินผล (assessor-blind) จึงอาจจะทำให้มีอคติของอาสาสมัครในการให้ข้อมูล (information bias) ได้ เนื่องจากทราบว่าตนได้รับการรักษาด้วยยาชนิดใด

3. ในการศึกษานี้จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่า สัดส่วนของผู้ที่ได้รับยา TMP/SMX เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin มีค่ามากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา fosfomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นอาจจะทำให้อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริงได้ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการในกลุ่มที่ได้รับยา levofloxacin นั้นมีความไวต่อยา TMP/SMX เพียงแค่ ร้อยละ 7.7 เท่านั้น และจากการศึกษาของ Vidal และคณะพบว่า การได้ยา TMP/SMX เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ไม่ได้มีผลในการลดอัตราการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแต่อย่างใด<sup>25</sup>

4. การศึกษานี้การคัดกลุ่มตัวอย่างบางกลุ่มออกไป เช่น ผู้ป่วยที่ยังคงมีการใส่สายสวนปัสสาวะชนิดต่างๆอยู่ เช่น double-J ureteral stent และ indwelling urethral catheter เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate) ต่ำกว่ากว่า 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> และผู้ที่มาเข้าร่วมการศึกษานี้เกือบทั้งหมดจะได้รับการปลูกถ่ายไตมานานกว่า 6 เดือนแล้ว ทำให้ผลการศึกษาอาจจะไม่สามารถใช้อธิบายในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการทุกรายได้

5. ในการศึกษาที่ไม่ได้มีการทดสอบความไวของยา fosfomycin ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการ ทำให้ไม่อาจทราบผลความไวของยา fosfomycin ที่แท้จริงได้

6. ในการศึกษาที่มีการติดตามอาการภายหลังจากการรักษาภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการนั้นมีการติดตามไปเพียงแค่ 28 วันเท่านั้น ซึ่งอาจจะสั้นเกินไปเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาที่มักจะมีการติดตามอาการไปอย่างน้อย 6 เดือน

### สรุปผล

จากการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแบคทีเรียในปัสสาวะแบบไม่ปรากฏอาการพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอุบัติการณ์การเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระหว่างยา fosfomycin ขนาด 3 กรัม 1 ครั้ง และยา levofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัม 5 วัน

### ข้อเสนอแนะ

1. น่าจะมีการทำการศึกษาในกลุ่มประชากรตัวอย่างที่ใหญ่กว่านี้
2. ควรพิจารณาทำการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
3. อาจพิจารณาการใช้ยา fosfomycin ในขนาดการรักษา (regimen) อื่นเช่น ขนาด 3 กรัม ต่อวัน ให้อาทุก 3 วัน 3 ครั้ง เป็นต้น
4. ควรติดตามอาการภายหลังจากการรักษาให้นานกว่านี้
5. ควรทำเป็นแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง
6. ควรทำการทดสอบความไวของยา fosfomycin

รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## รายการอ้างอิง

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015.
2. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney International*. 78 (2010): 774-81.
3. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 16 (2016): 2943-2953.
4. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clinical Transplantation*. 19 (2005): 230-5.
5. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clinical Transplantation*. 28 (2014): 683–90.
6. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 40 (2005): 643–54.
7. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafer U, Bishara J, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 32 (2013): 127-31.
8. Origuen J, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Ruiz-Merlo T, E.Gonzalez, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transplant Infectious Disease*. 18 (2016): 575-84.



9. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*. 29 (2016): 321-47.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 52 (2011): e103-e20.
11. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Barba CP. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 28 (2009): 1457–64.
12. Bayrak Ö, Çimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy?. *International Urogynecology Journal*. 18 (2007): 525–9.
13. Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The Effectiveness of Single-Dose Fosfomycin as Antimicrobial Prophylaxis for Patients Undergoing Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy of the Prostate. *Urologia Internationalis*. 89 (2012): 439–44.
14. Fahmy AM, Kotb A, Youssif TA, Abdeldiam H, Algebaly O, Elabbady A. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A prospective randomised study. *Arab Journal of Urology*. 14 (2016): 228–33.
15. Costantini E, Zucchi A, Salvini E, Cicalese A, Marzi VL, Filocamo MT, et al. Prulifloxacin vs fosfomycin for prophylaxis in female patients with recurrent UTIs: a non-inferiority trial. *International Urogynecology Journal*. 25 (2014): 1173–8.
16. Baron EJ, Thomson RB. Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition. Washington DC: ASM Press, 2011.
17. Parasuraman R, Julian K. Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 13 (2013): 327-36.

18. Wan QQ, Ye QF, Yuan H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients with bacteremias. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 34 (2015): 431-7.
19. Sugianli AK, Ginting F, Kusumawati RL, Pranggono EH, Pasaribu AP, Gronthoud F, et al. Antimicrobial resistance in uropathogens and appropriateness of empirical treatment: a population-based surveillance study in Indonesia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 72 (2017): 1469-1477.
20. Bi W, Li B, Song J, Hong Y, Zhang X, Liu H, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of fosfomycin resistance in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains from urinary tract infections in Wenzhou, China. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 50 (2017): 29-34.
21. Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S. Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 20 (2018): e12815.
22. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urology Journal*. 2 (2005): 32-5.
23. Alangaden G. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Current Infectious Disease Reports*. 9 (2007): 475-479.
24. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 33 (2001): S 53-57.
25. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant Infectious Disease*. 14 (2012): 595-603.
26. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 8 (2006): 140-7.

27. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011): e732-9.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ภาคผนวก ก

## CASE RECORD FORM

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF A SINGLE DOSE FOSFOMYCIN VERSUS A 5-DAY COURSE OF LEVOFLOXACIN FOR THE PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: A PILOT STUDY

## Inclusion criteria

1. Adult KT recipients (aged  $\geq 18$  years) Yes  No
2. At least one episode of AB Yes  No
3. Patient agree to participate Yes  No

## Exclusion criteria

1. Pregnancy Yes  No
2. UTI before randomization Yes  No
3. History of fluoroquinolone or fosfomycin allergy Yes  No
4. Presence of a double-J ureteral stent or indwelling urethral catheter Yes  No
5. Prior systemic antibacterial therapy during the prior 7 days, with the exception of TMP/SMX prophylaxis for *P. jirovecii* Yes  No
6. eGFR less than 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> Yes  No

## Randomization confirmation

1. Patient number
2. Date of randomization // (DD/MM/YYYY)
3. Time of randomization :
4. Randomization number

## Patient demographic

1. Date of visit // (DD/MM/YYYY)

2. Age  year-old

3. Gender Male  Female

### Vital signs

1. Temperature  Celsius

2. Weight  kg

3. Height  cm

4. Blood pressure:Systolic  mmHg Diastolic  mmHg

5. Heart rate  per minute

6. Respiration  per minute

### Physical examination

Body systems	Yes=Normal No=Abnormal	If abnormal, please specify
1. Neurological	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
2.General appearance	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
3.Head&Neck	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
4.Eyes	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
5.ENT	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
6.Heart	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
7.Lungs	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
8.Abdomen	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
9.Lymph nodes	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	



### Comorbidities

1. Etiology of underlying chronic kidney disease

Unknown

Diabetic nephropathy

Glomerulonephritis

Renal stone

Polycystic kidney

Hypertension

Others

2. Pretransplant dialysis  months

3. Previous KT

Yes  No

4. Type of donor

Cadaveric donor  Living donor

5. Induction therapy with antithymocyte globulin

Yes  No

6. Posttransplant follow-up  months

7. CMV infection and/or CMV disease

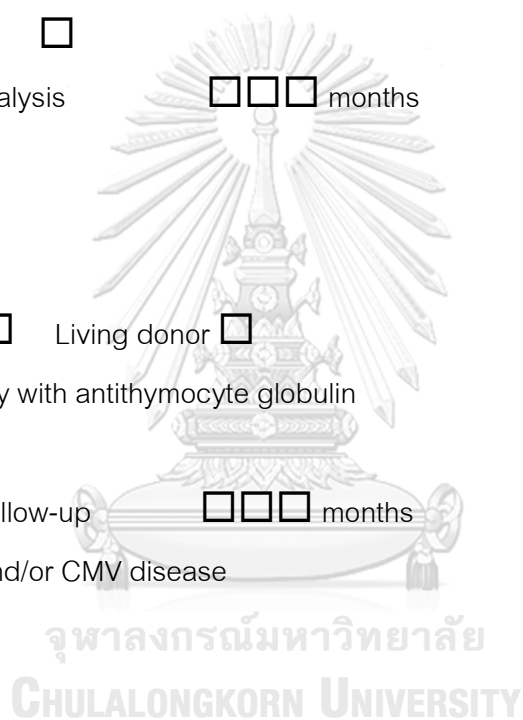
Yes  No

8. Graft rejection

Yes  No

9. Vesicoureteral reflux

Yes  No





## Laboratory investigations

Urine culture	Isolated microorganism	If yes, Please specify (type of organism and susceptibility)	Date of laboratory test
At time of randomization	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		□□/□□/□□□□
At one week after completion of therapy	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		□□/□□/□□□□
At four weeks after completion of therapy	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		□□/□□/□□□□

Serum creatinine (mg/dL) (at time of randomization)	eGFR (CKD-EPI)	Date of laboratory test
□.□	□□.□	□□/□□/□□□□

### Concomitant medications

Yes  No

If yes, please provide the medication detail (including stopped medication) in the table below

\*Indicate route of administrative with the following codes

1. Oral 2. Subcutaneous 3. Intravenous bolus 4. Intravenous infusion 5. Intramuscular  
6. Topical 7. Inhalation 8. Suppository 9. Others

Name of drug	Route*	Total dose per day (mg)	Indication	Ongoing Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Start date □□/□□/□□□□	End date □□/□□/□□□□
				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	□□/□□/□□□□	□□/□□/□□□□
				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	□□/□□/□□□□	□□/□□/□□□□
				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	□□/□□/□□□□	□□/□□/□□□□

Adverse event form

Event	Date of onset  Date of resolution	Severity 1.Mild 2.Moderate 3.Severe 4.Unknown	Action taken to study drug 1.None 2.Modified 3.Temporary interrupted 4.Permanently discontinued 5.Unknown	Relationship to study drug 1.Not related 2.Unlikely related 3.Possibly related 4.Probably related 5.Definitely related 6.Unknown	Treatment given for AE 1.Yes 2.No If yes, complete concomitant medication form	Outcome 1.Recovered 2.Recovered with sequaleae 3.Ongoing 4.Death 5.Unknown	SAE 1.Yes 2.No	Possible alternative explanation 1.Disease state 2.Concomitant medication 3.Concurrent illness 4.Other cause 5.Unknown	Any risk of harm to subject/others 1.Yes 2.No Expeted? 1.Yes 2.No
	□□/□□/□□□□ □□/□□/□□□□	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	□□/□□/□□□□ □□/□□/□□□□	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	□□/□□/□□□□ □□/□□/□□□□	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	□□/□□/□□□□ □□/□□/□□□□	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

### Study completion/discontinuation

1. Date of final study contact   /   /     (DD/MM/YYYY)

2. Urinary tract infection      Yes       No

3. Status at final study contact

Subject completed study

Consent withdrawn

Lost to follow up

Dead

Other, specify.....

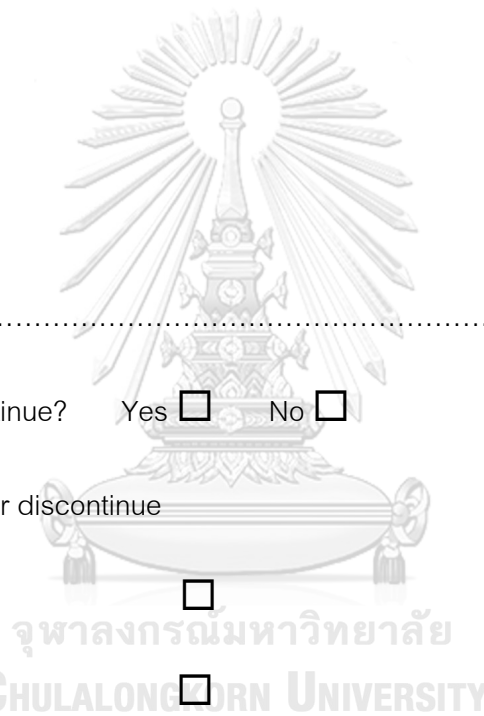
4. Did subject discontinue?      Yes       No

4.1 Primary reason for discontinue

Adverse event

Subject decision

Other, specify.....



I am confident that the information supplied in this case record form is complete and accurate data. I confirm that the study was conducted in accordance with the protocol and any protocol amendments and that written informed consent was obtained prior to the study.

Investigator' signature:.....

Date of signature:.....

Date of completion this case record form:   /   /

Completed by.....

Verified by.....



## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายพชร พารักษา

วันเดือนปีเกิด วันที่ 22 สิงหาคม พ.ศ. 2531 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (เกียรตินิยมอันดับ 2)

พ.ศ. 2559-2560 นิสิตปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาโรคติดเชื้อ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ. 2555 - 2556 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 ณ โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

พ.ศ. 2556 - 2559 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2-4 ประจำสาขาอายุรศาสตร์ ณ โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**