Journal club

Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? randomized trial versus dedicated small bowel radiography

Loren Laine; Amandeep Sahota; Abbid Shah

Abstract

Background & Aims

Capsule endoscopy improves the diagnostic yield in patients with obscure gastrointestinal (GI) bleeding, but whether it improves outcomes is uncertain.

Methods

Patients with obscure GI bleeding and negative upper endoscopy, colonoscopy, and push enteroscopy were randomly assigned to capsule endoscopy or dedicated small bowel contrast radiography. Patients returned at 1, 2, 3, 6, 9, and 12 months for follow-up visits and to check hemoglobin level. The primary endpoint was further bleeding.

Results

The predefined sample size of 136 patients (54 overt bleeding, 82 occult bleeding) was enrolled. Diagnostic yield was 20 (30%) with capsule vs 5 (7%) with radiography (difference = 23%; 95% CI: 11%'36%). Further bleeding with capsule versus radiography occurred in 20 (30%) versus 17 (24%) (difference, 6%; 95% confidence interval [CI], ?9% to 21%), subsequent diagnostic or therapeutic interventions for bleeding were performed in 17 (26%) versus 15 (21%) (difference, 4%; 95% CI, ?10% to 19%), subsequent hospitalizations for bleeding were required in 8 (12%) versus 4 (6%) (difference, 6%; 95% CI, ?3% to 16%), and subsequent blood transfusions were given in 5 (8%) versus 4 (6%) (difference, 2%; 95% CI, ?7% to 10%). Further bleeding was more common in patients presenting with overt bleeding than in those with occult bleeding (21/54 [39%] vs 16/82 [20%]; difference, 19%; 95% CI, 4% to 35%).

Conclusions

The significant improvement in diagnostic yield with capsule endoscopy may not translate into improved outcomes in a population with obscure GI bleeding. Most patients do well whether or not abnormalities are identified, and additional diagnostic or therapeutic interventions may be required whether or not capsule endoscopy identifies a source of bleeding.

***Gastroenterology** 2010;138:1673-80.*

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจด้วยวิธี capsule endoscopy เทียบกับการตรวจด้วยวิธี dedicated small bowel radiogram โดยการสุ่มในผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกในระบบทางเดินอาหารซ่อนเร้นเนื่องจากตรวจไม่พบตำแหน่งที่เป็นสาเหตุด้วย upper endoscopy, colonoscopy และ push enteroscopy โดยวัดผลลัพธ์ในเรื่องของการมีเลือดออกต่อไป (further bleeding) ซึ่งหมายถึงการมีเลือดออกซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องได้รับเลือด หรือทำให้ระดับของ hemoglobin ลดลงมากกว่า 2 ก./ดล. ภายหลังจากระดับของ hemoglobin คงที่แล้ว

สำหรับการอ่านผลการทำ capsule endoscopy โดยแพทย์ต่อยอดระบบทางเดินอาหารอาวุโส (senior gastrointestinal fellow) และทบทวนผลการอ่านที่รายงานว่าผิดปกติโดยผู้นิพนธ์ที่ 1 สำหรับการอ่านผล dedicated small bowel radiogram โดยแพทย์ประจำบ้านรังสีวินิจฉัย (radiology resident) และแพทย์เจ้าของไข้ โดยผู้นิพนธ์ที่ 1 เป็นผู้ทบทวนด้วย

สำหรับการรักษา แพทย์ที่ปฏิบัติงานที่ศูนย์การแพทย์ที่ทำการศึกษาวิจัยแห่งนี้เป็นผู้ให้การรักษา หลังจากได้รับผลการตรวจแล้ว โดยใช้หลัก standard clinical practice

วิจารณ์

การศึกษานี้มีความสำคัญในแง่ของการวินิจฉัยโรคด้วยวิธี capsule endoscopy และ dedicated small bowel radiogram แต่การอ่านผล capsule endoscopy กลับเป็นการให้แพทย์ต่อยอดระบบทางเดินอาหารอาวุโสเป็นผู้อ่านผล และการอ่านผล dedicated small bowel radiogram ให้แพทย์ประจำบ้านรังสีวินิจฉัยและแพทย์เจ้าของไข้เป็นผู้อ่าน ซึ่งไม่มีประสบการณ์มากพออาจเกิดความไม่ถูกต้องได้ และผู้นิพนธ์ที่ 1 เป็นเพียงผู้ทบทวนผลเฉพาะตรงจุดที่มีความผิดปกติเท่านั้น การอ่านผลน่าจะเป็นแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเพื่อให้การอ่านผลถูกต้องและนำไปสู่การรักษาและการประเมินผลการรักษา เช่นเดียวกับการรักษา การศึกษานี้เป็นการประเมินผลการรักษา แต่มีแพทย์ผู้ให้การรักษาหลายท่านซึ่งอาจให้การรักษาที่แตกต่างกันตามความรู้ความสามารถและประสบการณ์ ในบทความนี้กล่าวแต่เพียงว่าใช้ standard clinical practice โดยไม่ได้ระบุในรายละเอียดว่าแนวทางการรักษาเป็นอย่างไร เช่น ถ้าไม่พบความผิดปกติจากการตรวจ จะให้การรักษาอย่างไร เป็นต้น และสำหรับ primary outcome ที่วัดผลลัพธ์เป็น การมีเลือดออกต่อไป (further bleeding) ซึ่งหมายถึง การมีเลือดออกซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องได้รับเลือด ในเรื่องของการนอนโรงพยาบาลและการให้เลือด ก็ไม่ได้กล่าวถึงข้อบ่งชี้ในการนอนโรงพยาบาลและข้อบ่งชี้ในการให้เลือด

สรุป

การศึกษานี้ไม่ถูกต้อง

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาที่มุ่งศึกษาประโยชน์จากการใช้ capsule endoscopy (CE) เพื่อวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) ให้ได้ผลดีขึ้น โดยการเปรียบเทียบกับวิธีวินิจฉัยด้วยภาพเอ็กซเรย์จาก small bowel contrast[1] ทั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจด้วยวิธี CE หรือ small bower contrast ทำการศึกษาโดย randomization ซึ่งจัดโดยระบบคอมพิวเตอร์ และผู้ดูแลการ randomization ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการวิจัย (concealed allocation) นอกจากนี้การ randomization ยังทำย่อลงไปถึงระดับของชนิดของ OGIB ซึ่งมี 2 ประเภท ได้แก่ overt และ occult OGIB ทั้งนี้เพื่อให้เกิดความสมดุลย์ในการเลือกวิธีวินิจฉัยนั่นเอง ถือเป็นข้อดีของงานวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามจากการที่ทำการประเมินผู้ป่วยจำนวน 299 ราย และต้องคัดออกถึง 163 ราย (ร้อยละ 55) โดยมีเหตุผลของการปฏิเสธเข้าร่วมโครงการและเหตุผลอื่นๆ ถึง 73 ราย (ร้อยละ 24) อาจมีผลในแง่ selection bias ได้

ประเด็นที่ควรวิจารย์สำหรับบทความวิจัยที่เป็นลักษณะ Clinical trial ดังนี้

1. ลักษณะการดำเนินโรคของ OGIB นั้น มีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยเฉพาะในการศึกษานี้ OGIB แบ่งเป็นประเภทย่อย ได้แก่ overt และ occult OGIB โดย overt OGIB ที่มีลักษณะทางคลินิกที่รุนแรงและเร่งด่วนกว่านั้นถูกเลือกเข้ามาเพียงร้อยละ 39–40 นอกจากนี้การติดตาม primary endpoint โดยดูโอกาสที่ผู้ป่วยต้องมานอนโรงพยาบาลด้วยอาการที่บ่งชี้ว่ามีเลือดออกซ้ำนั้น ก็ควรจะพบได้น้อยกว่าในกลุ่ม overt OGIB และการตรวจพบสาเหตุในกลุ่มนี้ก็มักจะทำได้ดีกว่ากลุ่ม occult OGIB secondary endpoint

2. ผู้ป่วยที่ถูก randomized ไปยังวิธีวินิจฉัยทั้ง 2 วิธี (CE และ small bowel contrast) นั้น มีความแตกต่างกันในแง่ปัจจัยพื้นฐานหรือไม่ ซึ่งจากตารางที่ 1 ของการศึกษา ก็พบว่าไม่แตกต่างกัน ที่สำคัญผู้ป่วยโรค OGIB ในแต่ละงานวิจัยก็แตกต่างกันโดยงานวิจัยนี้มีนิยามว่าผู้ป่วยโรค OGIB ต้องได้รับการตรวจทั้ง gastroscopy, colonoscopy และ push enteroscopy แล้วไม่พบสาเหตุ

3. การติดตามประเมินผลในเรื่องของโอกาสเกิด rebleeding ได้ทำการประเมินเหมือนกันในทั้ง 2 กลุ่มหรือไม่ (CE และ small bowel contrast) ซึ่งจากวิธีวิจัยก็พบว่า มีการติดตามผู้ป่วยที่เป็นมาตรฐานเหมือนกัน

4. ในด้านวิธีการตรวจวินิจฉัย เป็นอุปสรรคต่อการติดตามอาการผู้ป่วยหรือไม่ จาก 2 วิธีที่เลือกนั้น CE เป็นวิธีตรวจที่สะดวก ง่าย และไม่ถือว่าเป็นวิธีที่อันตรายรุนแรง แต่การตรวจ small bowel contrast ก็ทำได้ง่ายและสะดวก

5. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เลือกมาเข้าสู่การวิจัย มีโรคร่วมที่อาจมีผลต่อการวินิจฉัยโรคหรือไม่ จะเห็นว่าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจะเน้นว่าต้องไม่มีลักษณะอาการของ GI obstruction, pregnancy หรือมี cardiac pacemaker แต่เนื่องจากปัญหา OGIB เป็นปัญหาที่พบได้ไม่บ่อยนัก จึงต้องใช้เวลารวบรวมผู้ป่วยจำนวน 136 ราย ในช่วงเวลานานถึง 6 ปี (23 รายต่อปี) ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้อายุเฉลี่ยประมาณ 53–56 ปี ซึ่งอายุไม่มากนักและไม่ได้ให้ข้อมูลโรคร่วมต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการส่งตรวจวินิจฉัย รวมถึงไม่ได้ให้ข้อมูลถึงสัญญาณชีพขณะส่งตรวจ แต่น่าจะอยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยในตารางที่ 1 ของการศึกษา ให้ข้อมูลว่าร้อยละ 64–70 ของผู้ป่วยมานอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนเลือก

เข้าโครงการวิจัย

6. ความแตกต่างของผลการวินิจฉัยสาเหตุของ OGIB จากการตรวจทั้ง 2 วิธีนั้น จะมีผลต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยหรือไม่ จากตารางที่ 2 ของการศึกษาพบว่า CE สามารถวินิจฉัยสาเหตุของ OGIB ได้ดีกว่าวิธี small bowel contrast (ร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความแตกต่างของการวินิจฉัยคิดเป็นร้อยละ 23 ซึ่งสอดคล้องกันทั้งกลุ่ม overt และ occult OGIB แต่จากผลการวินิจฉัยที่ได้กลับไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแง่ของการวางแผนการรักษาหรือการทำหัตถการเพื่อรักษาเพิ่มเติม นอกจากนี้ข้อมูลจากตารางที่ 2 ของการศึกษา ยืนยันข้อมูลในอดีตที่ว่า กลุ่มผู้ป่วย overt OGIB จะมีโอกาสเลือดออกซ้ำ (ร้อยละ 29–38) มากกว่ากลุ่ม occult OGIB (ร้อยละ 17–18) ถึงเกือบ 2 เท่า ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิตพบ 5 รายในกลุ่ม CE และไม่พบเลยในกลุ่ม small bowel contrast แต่สาเหตุการตายก็ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะ OGIB เลย

เหตุผลที่พอจะอธิบายได้ว่าถึงแม้จะวินิจฉัยโรคได้แต่ไม่มีผลต่อการวางแผนการรักษา มีดังนี้

1. การรวมผู้ป่วย occult OGIB ซึ่งมีถึงร้อยละ 60 เข้ามาในการศึกษานั้น ส่วนใหญ่สาเหตุที่ตรวจพบมักเป็นโรคที่ไม่รุนแรง เช่น erosions/ulcers และอาจรักษาด้วยการใช้ยาหรือหยุดยากลุ่มที่สงสัยว่าอาจเป็นต้นเหตุ เช่น nonsteroidal anti–inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งพบเป็นสาเหตุหลักในงานวิจัยนี้ (ร้อยละ 23–31) สำหรับ vascular ectasia นั้นพบเพียงร้อยละ 4–10 เท่านั้น ซึ่งพบว่าต่ำกว่าการศึกษาอื่นๆ และผู้ป่วยกลุ่ม vascular ectasia อาจได้ประโยชน์จากการทำหัตถการเพื่อการรักษาเพิ่มเติม

2. การเลือกวิธีเปรียบเทียบระหว่าง CE กับ small bowel contrast เป็นไปในลักษณะเปรียบเทียบวิธีการตรวจที่มีศักยภาพแตกต่างกันอย่างชัดเจน ซึ่งคาดเดาได้ถึงผลลัพธ์ที่ว่า CE ย่อมวินิจฉัยได้ชัดเจนและดีกว่าอยู่แล้ว โดยทั่วไปควรทำการเปรียบเทียบวิธี CE กับการตรวจด้วยการส่องกล้องชนิด double balloon enteroscopy (DBE) มากกว่า นอกจากนี้ความเห็นต่อการเลือกใช้วิธี small bowel contrast ในผู้ป่วย overt OGIB ในการวิจัยนี้ผู้เขียนเห็นว่าเป็นวิธีที่ควรหลีกเลี่ยงเพราะจะบดบังหรือเป็นอุปสรรคต่อการทำหัตถการเพื่อหยุดเลือด หากเป็นกลุ่มที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดผิดปกติ

3. การดำเนินโรค OGIB จากสาเหตุที่แตกต่างกันนั้น ย่อมดำเนินโรคแตกต่างกันด้วย เช่น OGIB จาก erosions หรือ ulcers สามารถหายได้เองเมื่อหยุดยาที่เกี่ยวข้อง เช่น NSAIDs ขณะที่กลุ่มที่มีสาเหตุจาก vascular abnormality เช่น arteriovenous mal–formations (AVMs) อาจพบได้ถึงร้อยละ 30–52[2–5] และมักต้องได้รับการรักษาด้วยการใช้ thermal coap–tation หรือด้วยวิธีทาง radiological intervention แล้วยังมีโอกาส rebleeding ได้มาก[4] ปัจจัยที่ช่วยบ่งชี้ว่าน่าจะได้ผลการวินิจฉัยจากการส่งตรวจ CE ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ประวัติการใช้ยา warfarin และการมีโรคร่วมหรือมี comorbidity โดยเฉพาะโรคตับ[5] ประเด็นเหล่านี้ควรได้รับการพิจารณาในแง่ confounding factors ด้วย

4. นอกจากวิธีที่เลือกในการวินิจฉัยสาเหตุของ OGIB ทั้ง 2 วิธี ในงานวิจัยนี้ไม่สามารถใช้เป็นวิธีรักษาได้จึงไม่เห็นผลต่อการเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา แต่ยังมีประเด็นเรื่องระยะเวลาที่ส่งตรวจ endoscopy หรือ CE ของการวิจัยนี้ที่ไม่ได้ระบุให้แน่ชัด เป็นที่ทราบดีว่าควรทำการตรวจภายใน 2 สัปดาห์[3] หลังจากมีลักษณะทางคลินิกของ active GI bleeding ดังนั้นในการปฏิบัติงานของสาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงเลือกการตรวจหาสาเหตุและรักษาภาวะ OGIB ด้วยวิธี double balloon enteroscopy (DBE) ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนที่มีมากขึ้นว่าจะช่วยทั้งในเรื่องวินิจฉัยและรักษา[6] และจะทำภายใน 2 สัปดาห์นับจาก

onset ของ active GI bleeding[3,7] มีผลการวิจัยที่น่าสนใจก็คือ DBE ช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่ส่งไปรับการผ่าตัด โดยเฉพาะกรณี emergency laparotomy[8] ถึงแม้จะไม่ลดอัตราตายและอัตรา rebleeding ก็ตาม นอกจากนี้ความคุ้มค่าในการเลือกส่งตรวจด้วยวิธีใดนั้นน่าจะเป็นประเด็นสำคัญอีกอันหนึ่งที่ต้องพิจารณาตามระบบประกันสุขภาพของแต่ละประเทศ[9]

เอกสารอ้างอิง

1. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. Gastroenterology 2010;138:1673-80 e1; quiz e11-2.
2. Zhang BL, Fang YH, Chen CX, Li YM, Xiang Z. Single-center experience of 309 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. World J Gastroenterol 2009;15:5740-5.
3. Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, et al. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. Dig Endosc 2009;21:87-92.
4. Gerson LB, Batenic MA, Newsom SL, Ross A, Semrad CE. Long-term outcomes after double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:664-9.
5. Sidhu R, Sanders DS, Kapur K, Leeds JS, McAlindon ME. Factors predicting the diagnostic yield and intervention in obscure gastrointestinal bleeding investigated using capsule endoscopy. J Gastrointestin Liver Dis 2009;18:273-8.
6. Leung WK, Graham DY. Obscure gastrointestinal bleeding: where do we go from here? Gastroenterology 2010;138:1655-8.
7. Monkemuller K, Neumann H, Meyer F, Kuhn R, Malfertheiner P, Fry LC. A retrospective analysis of emergency double-balloon enteroscopy for small-bowel bleeding. Endoscopy 2009;41:715-7.
8. Das K, Sarkar R, Dasgupta J, et al. Obscure GI bleeding in the tropics: impact of introduction of double-balloon and capsule endoscopies on outcome. Gastrointest Endosc 2010.
9. Rondonotti E, Soncini M, Girelli C, Villa F, Russo A, de Franchis R. Cost estimation of small bowel capsule endoscopy based on "real world" data: Inpatient or outpatient procedure? Dig Liver Dis 2010.