Research Highlight

วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศิริราชพยาบาล

Angiographic embolization or surgery after failed endoscopic hemostasis

การเกิดเลือดออกซ้ำของแผลเป็ปติกหลังจากรักษาโดยการส่องกล้อง (endoscopic hemostasis) พบได้ประมาณร้อยละ 10 โดยการทำ transarterial embolization (TAE) หรือการผ่าตัดเป็นการรักษาขั้นต่อไปหาการส่องกล้องไม่สามารถหยุดเลือดได้ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ยังมีเลือดออกหรือเลือดออกซ้ำ (นิยามคือ มีความดันซีสโตลิกน้อยกว่า 90 มม.ปรอท หรือชีพจรเร็วกว่า 110 ครั้ง/นาที หลังจาก resuscitation หรือมีฮีโมโกลบินลดลงมากกว่า 2 กรัม/ดล. ภายใน 24 ชั่วโมง แม้ได้รับเลือดอย่างเพียงพอ) จะได้รับการทำ TAE หรือการผ่าตัดต่อไป

ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยทั้งสิ้น 3,271 ราย ในจำนวนนี้มี 36 รายที่เลือดออกไม่หยุดและ 52 รายมีเลือดออกซ้ำ ทุกรายห้ามเลือดโดยการส่องกล้องไม่สำเร็จ จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ทำ TAE จำนวน 32 ราย (13 รายเลือดออกไม่หยุด 19 รายเลือดออกซ้ำ) และกลุ่มที่ผ่าตัด 56 ราย (23 รายเลือดออกไม่หยุด 33 รายเลือดออกซ้ำ) พบว่ากลุ่มที่ทำ TAE เกิดเลือดออกซ้ำ 11 ราย (ร้อยละ 34.4) โดย 8 รายต้องไปผ่าตัดและ 3 รายได้รับการส่องกล้องซ้ำอีกครั้ง ส่วนกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเกิดเลือดออกซ้ำ 7 ราย (ร้อยละ 12.5) โดย 4 รายไปทำ TAE เพิ่มเติม 1 รายได้รับการผ่าตัดซ้ำและ 2 รายได้รับการส่องกล้อง พบว่าผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่ม TAE และ 17 ราย (ร้อยละ 30.4) ในกลุ่มผ่าตัดเสียชีวิตภายใน 30 วัน ($p = 0.77$) นอกจากนั้นพบว่าอัตราการนอนในโรงพยาบาลและจำนวนยูนิตที่ต้องให้

เลือดไม่ต่างกันใน 2 กลุ่ม แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจะมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่ากลุ่ม TAE (ร้อยละ 40.6 และ 67.9 ตามลำดับ, p = 0.01)

การศึกษานี้ได้ผลคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้คือ การทำ TAE ลดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าการผ่าตัด และสามารถทำ TAE ก่อนทำการผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง TAE กับการผ่าตัดคือ ยังไม่เคยมีการศึกษาที่เป็นแบบสุ่มไปข้างหน้า นอกจากนี้การทำ TAE เพื่อหยุดเลือดออกจากแผลเป็นติกอย่างมีประสิทธิภาพนั้นต้องมีแพทย์รังสีร่วมรักษาที่มีความชำนาญด้วย

Wong TC,Wong KT,Chiu PW, et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcer. Gastrointest Endosc 2011;73:900-8

Aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for complicated diverticulosis

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) และแอสไพรินพบว่าทำให้มีภาวะแทรกซ้อนของ diverticulosis มากขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดใหญ่แบบไปข้างหน้าโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์โอกาสเกิด diverticulitis และ diverticular bleeding ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 47,210 ราย ผู้ป่วยเป็นบุคคลากรทางการแพทย์เพศชาย อายุระหว่าง 40-75 ปี ซึ่งติดตามโดยการทำแบบสอบถามประเมินด้วยตนเองเกี่ยวกับสุขภาพ การกินอาหารและยาทุกๆ 2-4 ปี โดยมี primary end point คือการเกิด diverticulitis หรือ diverticular bleeding

ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 29 ใช้แอสไพรินเป็นประจำ (มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์) และร้อยละ 5 มีการใช้ NSAID เป็นประจำ จากการติดตามเป็นระยะเวลา 22 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 939 รายเป็น diverticulitis และ 256 รายเป็น diverticular bleeding จาก multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้แอสไพรินเป็นประจำมี hazard ratio (HR) = 1.25 เท่า (95% CI, 1.05-1.47) สำหรับการเกิด diverticulitis และ 1.70 เท่า (95% CI, 1.21-2.39) สำหรับการเกิด diverticular

bleeding เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้แอสไพรินหรือ NSAID และเมื่อใช้แอสไพรินในขนาดสูงคือ 325 มก./สัปดาห์ จะมีโอกาสเกิด diverticular bleeding สูงขึ้น 2.32 เท่า (95% CI =1.34-4.02) และถ้าใช้แอสไพรินบ่อยขึ้นคือ อย่างน้อย 4-6 ครั้ง/สัปดาห์จะมีโอกาสเกิด diverticular bleeding 3.13 เท่า (95% CI, 1.82-5.38) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ใช้ NSAID เป็นประจำจะมีโอกาสเกิด diverticulitis สูงขึ้น 1.72 เท่า (95% CI, 1.40-2.11) และ diverticular bleeding 1.74 เท่า (95% CI, 1.15-2.64)

การศึกษานี้พบว่าการใช้แอสไพรินหรือ NSAID เกี่ยวข้องกับการเกิด diverticulitis หรือ diverticular bleeding มากขึ้น อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ไม่อาจนำไปใช้กับประชากรทั่วไปได้เนื่องจากเป็นการศึกษาในบุคคลากรทางการแพทย์และเป็นชายเท่านั้น นอกจากนี้แม้ผลการศึกษาจะพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ความสำคัญทางคลินิกคงต้องรอการศึกษาเพื่อยืนยันต่อไป

Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonstroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2011;140:1427-33

Gastrin measurement in Zollinger-Ellison syndrome

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) เกิดจากมีการหลั่งกรดมากเกินไป ทำให้เกิดแผลที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น และอาจมีอาการอุจจาระร่วง ซึ่งสามารถวินิจฉัยจากการที่มีระดับ gastrin ในเลือดสูง อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 0.3-3 ของผู้ป่วย ZES มีระดับ gastrin ที่ปกติหรือต่ำได้ โดย gastrin ที่อยู่ในเลือดนั้นประกอบด้วย gastrin หลายชนิดได้แก่ gastrin-71, gastrin-52, gastrin-34, gastrin-17 และ gastrin-14 เป็นต้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจความถูกต้องของชุดตรวจในท้องตลาดที่ใช้วัดระดับ gastrin (ชนิด RIA 7 ชุดและชนิด ELISA 5 ชุด) ในการศึกษานี้มีการตรวจเลือดผู้ป่วยทั้งหมด 40 ราย ชาย 21

รายและหญิง 19 รายที่สงสัยว่าเป็น ZES อายุเฉลี่ยประมาณ 53 ปี โดยเลือดในแต่ละตัวอย่างจะถูกตรวจสอบวิเคราะห์ด้วยชุดตรวจทั้ง 12 ชุด ซึ่งชุดตรวจแต่ละชุดจะสามารถตรวจชนิดของ gastrin ต่างๆ ไม่เหมือนกัน ผลการศึกษาพบว่ามี 4 ชุดตรวจได้ค่าต่ำกว่าที่ควรเนื่องจากแอนติบอดีที่ใช้ตรวจได้แค่ gastrin-17 และมี 3 ชุดตรวจตรวจได้ค่าสูงกว่าที่ควรเนื่องจากชุดตรวจมีปฏิกิริยาต่อ sulfated gastrin มากเกินไป ดังนั้นมีแค่ 5 ชุดตรวจเท่านั้นที่สามารถวัดระดับ gastrin ได้ถูกต้อง

จากผลการศึกษานี้สรุปว่าพบว่าชุดตรวจ 7 ชุดจาก 12 ชุดวัดระดับ gastrin ได้ไม่เหมาะสมเนื่องจากใช้แอนติบอดีในการวัดที่ไม่จำเพาะพอ ซึ่งอาจนำไปสู่การตรวจและการรักษาผู้ป่วย ZES อย่างไม่เหมาะสม ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจหาความไวและความจำเพาะของการตรวจ immunoassay เหล่านี้ และควรศึกษาว่าแอนติบอดีใน assay เหล่านี้เพียงพอหรือไม่ในการวินิจฉัย ZES

Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and measurement of gastrin. Gastroenterology 2011;140:1444-53

Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy

ปัจจุบันการตรวจพยาธิสภาพในลำไส้เล็กทำได้มากขึ้นโดยกล้อง double-balloon endoscopy (DBE) และ single-balloon endoscopy (SBE) การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบอัตราความสำเร็จในการทำ bidirectional balloon endoscopy ในผู้ป่วยที่มีปัญหาลำไส้เล็ก ระหว่างการใช้ DBE และ SBE นอกจากนี้ยังต้องการเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำด้วย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบไปข้างหน้า โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ทำ DBE และ SBE ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วย obscure GI bleeding, สงสัยมีเนื้องอกลำไส้เล็ก ส่วน exclusion criteria คือผู้ป่วยที่เคยทำ balloon endoscopy (BE) มาก่อนหรือผู้ป่วยที่รอยโรคอยู่บริเวณเจจูนัมส่วนต้น (ภายใน 15 นาทีหลังจากผ่าน pylorus)

หรืออิเลียมตอนปลาย (ภายใน 15 นาทีก่อนถึง cecum)

ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย โดย 20 รายทำ DBE และ 18 รายทำ SBE ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการทำ bidirectional BE แต่ยกเลิก second BE ในผู้ป่วยกลุ่ม SBE 4 รายและกลุ่ม DBE 6 รายเนื่องจากพบรอยโรคสาเหตุแล้ว อัตราการตรวจลำไส้เล็กได้ครบ (total enteroscopy) คือ ร้อยละ 57 ในกลุ่ม DBE และ 0 ในกลุ่ม SBE ($p = 0.002$) ส่วนภาวะแทรกซ้อนนั้นพบ 1 ราย ในกลุ่ม DBE ที่เป็น Mallory-Weiss syndrome และ 1 รายในกลุ่ม SBE ที่เป็น hyperamylasemia สำหรับ diagnostic และ therapeutic yield ของ SBE (ร้อยละ 61.1) ไม่ต่างจากกลุ่ม DBE (ร้อยละ 50; $p = 0.53$) พยาธิสภาพที่พบคือ แผล รองลงมาคือ angiodysplasia

ผลการศึกษานี้แสดงว่าการทำ total enteroscopy โดย DBE นั้นง่ายกว่า SBE อย่างไรก็ตามเมื่อดูผลของ diagnostic และ therapeutic yield คือผลลัพธ์ทางคลินิก พบว่า SBE และ DBE ไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานี้แพทย์ที่ทำการส่องกล้องดูจะมีความชำนาญในการทำDBE มากกว่าการทำ SBE ซึ่งสังเกตได้จากระยะเวลาในการทำ DBE นั้นน้อยกว่าค่าเฉลี่ยของการทำ DBE จากโรงพยาบาลอื่นๆ ทำให้ผลการศึกษาอาจมีความคลาดเคลื่อนได้

Takano N,Yamada A,Watabe H, et al. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: a randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2011;73:734-9

Intramuscular double doses and intradermal low doses versus standard hepatitis B vaccine regimen

การให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีแบบมาตรฐานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์นั้นมีประสิทธิภาพในการเกิดภูมิคุ้มกันเพียงร้อยละ 17.5-72 เท่านั้น การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบการฉีดแบบ double-dose เข้ากล้าม 4 เข็ม และแบบ low dose เข้า

ใต้ผิวหนัง 4 เข็มว่าดีกว่าการฉีดแบบมาตรฐานในผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์หรือไม่ การศึกษานี้เป็น phase 3, multicenter, randomized, open-label, parallel-group 1:1:1 allocation ratio ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-1 ที่มี CD_4 มากกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร และไม่มี serological marker ของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) exclusion criteria คือ เคยได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน มีประวัติ AST หรือ ALT สูงกว่า 5 เท่าในช่วง 3 เดือนก่อนการศึกษา ได้รับวัคซีนชนิดใดก็ได้ในช่วง 1 เดือนก่อน มีโรคมะเร็ง มีการติดเชื้อฉวยโอกาส มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เคยผ่าตัดม้าม ตับแข็งชนิด decompensated และการทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจะแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ recombinant HBV vaccine ขนาดมาตรฐาน (20 ไมโครกรัม) ทั้งหมด 3 เข็มที่สัปดาห์ 0, 4, 24 (IM20x3) กลุ่มที่ได้รับวัคซีน double dose (40 ไมโครกรัม) ทั้งหมด 4 เข็มที่สัปดาห์ 0, 4, 8 และ 24 โดยฉีดเข้ากล้าม (IM40x4) และกลุ่มที่ได้รับวัคซีน low dose (4 ไมโครกรัม) ทั้งหมด 4 เข็มที่สัปดาห์ 0, 4, 8 และ 24 (ID4x4) มีการตรวจเลือดที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12, 24 และ 28 เพื่อประเมิน anti-HBs ไตเตอร์, AST, ALT, CD_4/CD_8 count และระดับของ HIV-1 RNA ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการให้วัคซีนจะถูกติดตามที่เดือนที่ 18, 30 และ 42 ส่วน primary end point คือจำนวนผู้ป่วยที่มี anti-HBs มากกว่า 10 mIU/mL ที่ 4 สัปดาห์หลังจากได้วัคซีนครบ (สัปดาห์ที่ 28)

ผลการศึกษามีผู้ป่วย 426 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม IM20x3 141 ราย กลุ่ม IM40x4 145 รายและ กลุ่ม ID4x4 140 ราย พบว่าในกลุ่ม IM20x3 มีผู้ป่วยได้ผลหลังฉีดวัคซีน 91 ราย (ร้อยละ 65, 95% CI ร้อยละ 56-72) กลุ่ม IM40x4 มีผู้ป่วยได้ผล 119 ราย (ร้อยละ 82, 95% confidence ร้อยละ 77-88; $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่ม IM20x3) และกลุ่ม ID4x4 มีผู้ป่วยได้ผล 108 ราย (ร้อยละ 77, 95% CI ร้อยละ 69-84; $p = 0.02$ เมื่อเทียบกับกลุ่ม IM20x3) ส่วนการตอบสนอง anti-HBs มากกว่า 100 mIu/mL กลุ่ม IM20x3 พบ 58 ราย (ร้อยละ 41, 95% CI ร้อยละ 33-50) กลุ่ม IM40x4 พบ 107 ราย (ร้อยละ 74, 95% CI ร้อยละ 66-81, $p < 0.001$ เทียบกับกลุ่ม IM20x3) และ ID4x4 พบ 74 ราย (ร้อยละ 53, 95% CI ร้อยละ 44-6; p =

0.006 เทียบกับกลุ่ม IM20x3) ที่สัปดาห์ 28 ค่าเฉลี่ยของ anti-HBs เท่ากับ 55, 795 และ 104 IU/mL ในกลุ่ม IM20x3, IM40x4 ($p < 0.01$ เทียบกับ IM20x3) และ ID4x4 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ multivariate analysis การให้วัคซีนแบบ IM40x4 และ ID4x4 ครั้งได้ผลดีเท่ากับการให้แบบมาตรฐาน เพศหญิง อายุน้อย สูบบุหรี่น้อยกว่า 5 มวนต่อวัน ระดับ CD_4 ที่สูงและ undetectable plasma HIV-1 RNA

การศึกษานี้สรุปว่าการให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีโดยฉีด double-dose เข้ากล้าม 4 ครั้งและการฉีด low dose ใต้ผิวหนัง 4 ครั้ง ได้ผลดีกว่าการให้แบบมาตรฐานในผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบว่าการฉีดแบบ double dose เข้ากล้าม 4 ครั้งหรือ low dose ใต้ผิวหนัง 4 ครั้ง อย่างไหนดีกว่ากัน ดังนั้นการนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้วัคซีนแบบมาตรฐานสามารถใช้ได้ทั้งสองแบบ เพียงแต่การให้แบบ low dose ฉีดใต้ผิวหนัง 4 ครั้งน่าจะประหยัดเงินมากกว่า

Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1432-40

Zinc monotherapy or chelating agents in treatment of Wilson Disease

Wilson disease เป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งมีผลให้เกิดภาวะตับวายหรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทได้ การรักษาที่สำคัญคือการให้ยาขับทองแดง (copper chelator) ได้แก่ D-penicillamine และ trientine อีกกลุ่มคือ zinc แต่ปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา 2 กลุ่มเพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษาน้อยและมักเป็นการศึกษาเล็กๆ การศึกษานี้เป็นแบบย้อนหลังเพื่อประเมินผลของการรักษาของยาต่างๆ รวมถึงเหตุผลของการหยุดยา โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามลักษณะอาการนำ คือ ไม่มีอาการ อาการทางตับ อาการทางระบบประสาท และ

อาการผสมหลายๆ อย่าง ส่วนยารักษาจะแบ่งเป็นกลุ่ม chelation therapy (D-penicillamine และ trientine), zinc และกลุ่มที่ใช้ร่วมกันระหว่าง chelator และ zinc โดยทำการวิเคราะห์ผลของการรักษาโดยแบ่งเป็นอัตราการรักษาล้มเหลว และการหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง เป็นต้น

ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 288 ราย เข้าร่วมการศึกษาโดยแบ่งเป็นหญิง 165 ราย ผู้ป่วยที่มีอาการทางตับ 196 ราย (ร้อยละ 68.1) อาการทางระบบประสาท 99 ราย (ร้อยละ 34.3) และไม่มีอาการ 23 ราย (ร้อยละ 11.1) ในจำนวนนี้ 19 ราย (ร้อยละ 6.6) มีอาการตับวาย (fulminant hepatic failure) ได้ติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 17.1 ปี (0.4-54.1 ปี) พบตับวายในผู้ป่วยที่ได้รับ zinc (14/88) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา chelator (4/13 ราย, $p < 0.001$) ส่วนการหยุดยาที่เกิดจากผลข้างเคียงพบในผู้ป่วยที่ได้ chelators มากกว่าแต่ความแตกต่างนี้ไม่มีความสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีข้อมูลของผู้ป่วยจำนวนมากและติดตามเป็นเวลานานโดยเฉลี่ยประมาณ 17 ปี ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของ zinc ในการรักษา Wilson disease นั้นมีค่อนข้างน้อย ดังนั้น zinc จึงเหมาะในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรือมีอาการทางระบบประสาทมากกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือการศึกษานี้ไม่มีข้อมูล adherence ต่อยาที่รักษา เนื่องจากปัจจัยนี้เป็นปัจจัยที่สำคัญในการบ่งชี้ถึงความสำเร็จในการรักษา

Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. Gastroenterology 2011;140:1189-98