

„Ocena wymagających hospitalizacji powikłań po kolonoskopii profilaktycznej – prospektywne badanie kliniczno-kontrolne”

Anna Maria Pietrzak^{1,2}

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP, Warszawa

² Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut, Warszawa

Promotor pracy: dr hab. n. med. Andrzej Mróz

1. Wstęp:

Rak jelita grubego jest najczęstszym nowotworem w Europie i drugim co do częstości w Polsce. Rozwija się on ze zmian łagodnych - gruczolaków jelita grubego, które zazwyczaj nie dają dolegliwości. Badania profilaktyczne mają na celu wykrycie zmian łagodnych, a także wykrycie raka o mniejszym stopniu zaawansowania, co daje duże szanse na całkowite wyleczenie. W Polsce od 2000 roku działa Program Badań Przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego, oparty o badanie kolonoskopowe. W trakcie badania, poza oceną jelita grubego usuwane są małe (do 1 cm) polipy. Większe pozostawiane są do leczenia w warunkach szpitalnych. W przypadku stwierdzenia guza pobierane są wycinki do badania mikroskopowego. Od 2009 r. Polska bierze także udział w badaniu NordICC. Jest to badanie prospektywne, z randomizacją i grupą kontrolną oceniające długotrwałą skuteczność skryningową kolonoskopii. Kryteria włączenia do badania obejmowały osoby w wieku 55 – 64 lata, które poddane zostały kolonoskopii. Z badania wyłączone były natomiast osoby po przebytych leczeniu chirurgicznym obejmującym jelito grube, pacjenci wymagający długotrwałej opieki pielęgniarstwa, w trakcie leczenia chemicznego lub naświetlań z powodu choroby nowotworowej. Do programu nie kwalifikowali się pacjenci z przewlekłą niewydolnością krążenia (NYHA III / IV), niewydolnością oddechową, leczeni doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, a także chorzy po przebytych w ciągu 3 miesięcy incydentem wieńcowym lub mózgowym.

W ostatnich latach coraz więcej krajów wybiera kolonoskopię jako podstawowe badanie przesiewowe. Wprawdzie dotychczas nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównujących wszystkie metody skryningowe, to jednak z analiz statystycznych wynika, że najefektywniejszą (najskuteczniejszą w zmniejszaniu ryzyka zarówno zapadalności jak i śmiertelności) metodą profilaktyczną powinna być kolonoskopia, która według jednego z porównań okazuje się być o 68% lepsza niż sigmoidoskopia i o 72% lepsza niż test na krew utajoną w kale. Biorąc pod uwagę wszystkie koszty związane z profilaktyką, wykrywaniem (w niektórych strategiach kilkietapowym) i leczeniem nowotworów oraz opieką zdrowotną w populacji badanej, kolonoskopia może być również, inaczej niż dotychczas szacowano, metodą

najtańszą w perspektywie wieloletniej [29]. Dzięki temu, że kolonoskopia w wielu przypadkach jest badaniem jednorazowym wykonywanym najczęściej w porozumieniu z lekarzem na stałe zajmującym się badanym, nie ma konieczności jej systematycznego powtarzania we własnym zakresie.

Z danych z piśmiennictwa wiadomo, że kolonoskopia jest badaniem stosunkowo bezpiecznym, obarczonym znikomą śmiertelnością. Ryzyko i jakość powikłań zależą jednak od grupy badanej oraz od rodzaju zabiegu. Dotychczas brak jest danych z badań prospektywnych, oceniających w sposób dedykowany programy profilaktyczne, wykorzystujących oficjalne dane fundusów ubezpieczeniowych. W związku z tym uzyskane do tej pory wyniki różnią się pomiędzy poszczególnymi ośrodkami, grupami badanymi i wskazaniami do badań.

2. Cele pracy badawczej

A. Cele pierwszoplanowe

Pierwszoplanowym celem badania była ocena częstości hospitalizacji oraz zgonów do których doszło w ciągu 30 dni u osób poddanych kolonoskopii profilaktycznej i porównanie ich z częstością hospitalizacji w grupie kontrolnej.

B. Cele drugoplanowe

Drugorzędowymi celami pracy była identyfikacja pewnych (związanych w sposób definitywny) i prawdopodobnych (związanych w sposób możliwy) ciężkich działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji w grupie badanej.

C. Końcowe punkty badania

Punktem końcowym była ocena częstości i identyfikacja powikłań prowadzących do hospitalizacji, które pojawiły się w ciągu 30 dni od kolonoskopii profilaktycznej.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii.

3. Metodyka badania

Grupa badana obejmowała populacyjnie reprezentatywną pulę osób w wieku 55-64 lata mieszkających w jednym rejonie geograficznym w latach 2009-2011, wylosowanych na potrzeby pracy z rejestru populacyjnego przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji. Grupę tą w sposób losowy podzielono na grupę badaną, która miała wykonać kolonoskopię (KOL) i dobraną pod względem wieku i płci grupę kontrolną (KON).

Randomizacji dokonano w stosunku 1:2 (KOL:KON). Osobom z grupy KOL oferowano kolonoskopię profilaktyczną, na którą zapraszano listownie. Osoby, które odpowiedziały na zaproszenie miały wykonać kolonoskopię, jeśli to konieczne z usunięciem polipów o średnicy mniejszej bądź równej 1 cm. Przed i po procedurze osoby badane wypełniały ankiety dotyczące

chorób współistniejących, aktualnie przyjmowanych leków, czynników środowiskowych i odnośnie stylu życia (palenie, alkohol, dieta) oraz dotyczące przygotowania i przebiegu samego badania.

Dalszej analizie poddano jedynie osoby u których wykonano kolonoskopię i odpowiadające im osoby z grupy KON. W oparciu o numer PESEL sprawdzono w Ministerstwie Spraw Wewnętrznych i Administracji rejestr zgonów dla obu grup. Ponadto, w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ), który zapewnia usługi medyczne ponad 98% ubezpieczonych obywateli, sprawdzono wizyty ambulatoryjne, pobyty w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych i hospitalizacje wraz z przyczynami wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Jeśli były dostępne, sprawdzono także przyczyny zgonów wg ICD-10. Dodatkowo, w celu wykluczenia pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową, co mogłoby interferować z ostatecznymi wynikami, sprawdzono dane z obu grup w Krajowym Rejestrze Nowotworów i wykluczono z dalszej analizy. W celu szczegółowej analizy, dla każdej osoby z obu grup uzyskano z NFZ dane z całego roku, w którym odbyło się badanie kolonoskopowe, przeanalizowano je pod kątem poprawności (wykluczono błędnie wylosowane grupy – np. osoby z grupy kontrolnej, które zmarły przez rozpoczęciem badania, co nie zostało zweryfikowane w momencie przygotowywania danych do pierwotnej analizy), a następnie wyodrębniono jedynie hospitalizacje, które miały miejsce w ciągu 30 dni od kolonoskopii. W grupie KON za początek obserwacji przyjęto dzień badania przypisanej osoby z grupy KOL. W celu wyodrębnienia powikłań wczesnych dokonano subanalizy hospitalizacji w ciągu 8 dni od badania.

Na potrzeby badania skategoryzowano działania niepożądane w zależności od potencjalnego związku z kolonoskopią (Tabela 1).

Tabela 1 Działania uboczne prowadzące do hospitalizacji (związek z kolonoskopią).

Związek	Układ	Choroba
Pewny	Pokarmowy	Krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego Zespół po polipektomii (ból brzucha, gorączka) Perforacja okrężnicy
Prawdopodobny	Sercowo-naczyniowy	Migotanie przedsionków Migotanie komór Zawał mięśnia serca Niestabilna dławica piersiowa Niewydolność krążenia Zaburzenia rytmu serca Zatorowość płucna
	Ośrodkowy układ nerwowy	Udar Przejściowy atak niedokrwienny
	Pokarmowy	Ból brzucha
	Powikłania infekcyjne	Posocznica Zapalenie otrzewnej
	Zgon	Niezależnie od przyczyn
Niezwiązany	Pozostałe	

W analizie drugorzędowej brano pod uwagę jedynie hospitalizacje, których przyczyny mogły być w którymkolwiek sposób (pewny bądź prawdopodobny) związane z kolonoskopią w obu grupach (KOL i KON). Poszukiwano także, związanych z badaniem, możliwych czynników ryzyka powikłań, takich jak zasięg badania, stopień oczyszczenia jelita, tolerancję badania, polipektomie, obecność uchyłków w okrężnicy w grupie KOL, w podgrupach u których doszło i nie doszło do hospitalizacji.

4. Nowe elementy zawarte w badaniu

A) Badanie prospektywne prowadzone na reprezentatywnej próbie populacji wybranej do badania przez niezależną instytucję państwową (MSWiA)

B) Analiza jedynie kolonoskopii profilaktycznych

C) Jednolita grupa kontrolna, dopasowana na zasadzie „case-control” (randomizacja 2:1)

D) Oparte o ocenę obiektywną dane wystąpienia powikłania, zweryfikowane przez lekarza badającego pacjenta, zarejestrowane w NFZ, a nie o subiektywną (np. kwestionariuszową) ocenę osoby badanej (np. ból, dyskomfort)

E) Ocena wszystkich przyczyn hospitalizacji, a nie uznaniowo potencjalnie powiązanych z zabiegiem

F) Wprowadzenie klasyfikacji powikłań po kolonoskopii (prawdopodobieństwa, częstości, ciężkości) w celu dalszego prowadzenia badań w sposób zunifikowany

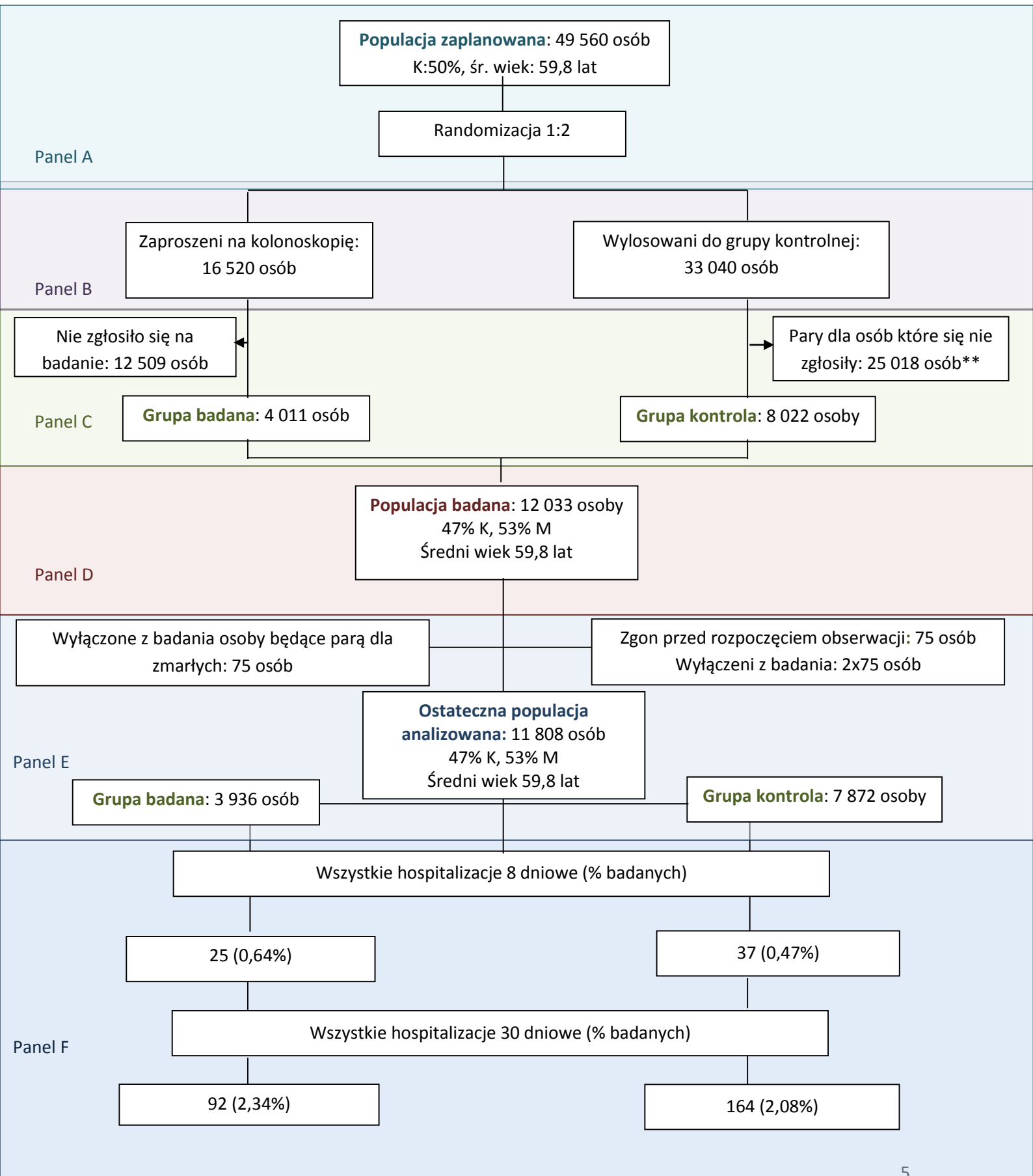
G) Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod kątem częstości powikłań prawdopodobnych.

5. Wyniki (rycina 1)

Do badania włączono 49560 osób przydzielonych losowo do dwóch grup: 16520 osób w grupie KOL i 33040 w grupie KON. Z grupy KOL do badania zgłosiło się 4011 osób (24,3%). Z grupy KON wybrano konkretne 8022 przypisane im osoby tworząc w ten sposób trójki osób (1+2) o odpowiadającej sobie płci i wieku (łącznie dalszej analizie poddano 12033 osoby). Kobiety stanowiły 47% grupy badanej. Średni wiek w chwili badania wyniósł 59 lat i 8 miesięcy.

W ciągu 30 dni od początku obserwacji, po wykluczeniu zgodnie z założeniami badania hospitalizacji osób przewlekle chorych oraz będących konsekwencją kolonoskopii skryningowej, wszystkich hospitalizacji, niezależnie od przyczyny było 92 w grupie KOL (2,34%) i 164 (2,08%) w grupie KON ($p>0,1$). Wśród nich, w grupie KOL zidentyfikowano 3 pewnie i 11 prawdopodobnie związanych z kolonoskopią (7 z powodów sercowo-naczyniowych, 1 z powodu chorób OUN, 2 z powodów infekcyjnych i 1 zgon). W grupie KON było 19 hospitalizacji ze wskazań odpowiadających możliwym powikłaniom po kolonoskopii (14 z powodów sercowo-naczyniowych, 4 z powodu chorób OUN, 1 z powodów infekcyjnych i 1 zgony) ($p>0,1$) (tabela 2). Włączenie z analizy powikłań pewnie związanych z kolonoskopią nie wpłynęło na wynik końcowy.

Rycina 1. Schemat badania zgodny z CONSORT



** brak pary w grupie badanej był z założenia kryterium wyłączenia

Z 3 definitywnie związanych z kolonoskopią powikłań, wszystkie osoby miały wykonaną polipektomię, nie było zapalenia uchyłków, 2 osoby miały wykonane badanie w znieczuleniu

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w liczbie znieczuleń, odsetku całkowitych kolonoskopii, stopniu oczyszczenia jelita, tolerancji badania, liczbie polipektomii czy obecności chorób jelit które mogłyby stanowić czynniki ryzyka powikłań kolonoskopii profilaktycznej.

Tabela 2. Częstość z rozkładem przyczynowym hospitalizacji związanych z kolonoskopią w sposób pewny i prawdopodobny

Przyczyny hospitalizacji (liczba pacjentów)	Gr. kolo	Gr. kon	Częstość		P
			Kolo	Kon	
Związane z kolonoskopią w sposób pewny			1/1300		
Krwawienie z dolnego odcinka p.p.	2	0	1/2000	--	
Zespół po polipektomii	1	0	1/4000	--	
Perforacja okrężnicy	0	0		--	
Związane z kolonoskopią w sposób prawdopodobny					
Sercowo – naczyniowe	7	14	1/560	1/560	1
Zawał mięśnia serca	2	5	1/2000	1/1500	0,79
Niestabilna choroba wieńcowa	1	4	1/4000	1/2000	0,53
Niewydolność serca	2	3 [#]	1/2000	1/2600	0,75
Zaburzenia rytmu serca	2	2 [#]	1/2000	1/4000	0,48
Ośrodkowy układ nerwowy					
Udar niedokrwienny	1	4	1/4000	1/2000	0,53
Gastroenterologiczne					
Zapalenie otrzewnej	1	0	1/4000	--	0,16
Pęknięcie śledziony	1	0	1/4000	--	0,16
Infekcyjne					
Posocznica	1	1	1/4000	1/8000	0,62
Razem wszystkie powikłania	14	19	1/280	1/410	0,27
Razem pow. prawdopodobne	11	19	1/360	1/410	0,7
W tym zgon	1*	1**	1/4000	1/8000	0,62

6. Wnioski

W badaniu nie stwierdzono różnic w całkowitym odsetku hospitalizacji w grupach badanej i kontrolnej (0,28 vs 0,36%; $p=0,267$). Nie stwierdzono także różnic w całkowitej częstości możliwych działań ubocznych prowadzących do hospitalizacji w obu grupach.

Ciężkie działania uboczne prowadzące do hospitalizacji zdarzały się rzadko (z częstością 1 na 280 badań). Odsetek powikłań pewnych wyniósł 0,08% (1:1300 badań).

Nie stwierdzono także czynników ryzyka hospitalizacji zależnych od kolonoskopii.

Na podstawie niniejszego badania należy wnioskować, że kolonoskopia profilaktyczna nie zwiększa ryzyka zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca czy zaburzeń rytmu i przewodzenia, jak również udaru niedokrwienego. Nie niesie zatem za sobą dodatkowego ryzyka zdarzeń niepożądanych. Powikłania gastroenterologiczne czy infekcyjne, które należałoby interpretować z większą ostrożnością, wystąpiły na tyle rzadko, że nie wpłynęły na końcowy wynik analizy.

Zaletą pracy była dopasowana grupa kontrolna zgodnie z metodyką badania kliniczno-kontrolnego (case-control) i obiektywne kryteria rozpoznawania działań ubocznych, zaś za ograniczenia należy uznać to, że grupa badana wybrana była z jednorodnej populacji obszaru miejskiego o dość wysokim statusie ekonomicznym i społecznym, co przekładać się mogło na edukację i działania prozdrowotne oraz na specyficzne podejście do obserwowanych objawów (np. uzyskanie informacji z mediów społecznościowych o możliwych łagodnych działaniach ubocznych i odroczenie/rezygnacja z poszukiwania pomocy u lekarza, choć działania takie byłyby porównywalne dla grup KOL i KON), a także to, że badanie prowadzone było w jednym ośrodku, przez doświadczonych endoskopistów, co mogło przełożyć się na mniejszy niż w ogólnej populacji odsetek powikłań po kolonoskopii. Mała liczba powikłań utrudniła analizy drugorzędowe.

7. Wybrane piśmiennictwo

1. Kaminski M.F. i wsp. The NortICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44:695-702.
2. Jonge V i wsp. The incidence of 30-day adverse events after colonoscopy among outpatientst in the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2012, 107: 878-884
3. Rutter MD i wsp. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46: 90-97.
4. Ko CW i wsp. Serious complications within 30 days of screening colonoscopy and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 166-173
5. Rabeneck L. i wsp. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastreterol* 2008; 135: 1899-1906
6. Regula J i wsp. Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355:1863-1872