

Komentář k doporučenému postupu:

*Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Fanelli RD, Friis C, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Jain R, Jue T, Khan K, Maple JT, Strohmeyer L, Sharaf R, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2010 Sep;72(3):471-9.*

Nemocní s krvácením do trávicího traktu z neurčeného zdroje představují výzvu vzhledem k obtížné diagnostice a léčbě, vedoucí často k nutnosti kombinovat několik vyšetřovacích metod a vyžadujících zručnost při endoskopickém ošetřování krvácejších lézí hluboko v tenkém střevě. Vzhledem k množství diagnostických i terapeutických metod, které máme v současnosti k dispozici, je vhodné formulovat určité zásady přístupu k těmto pacientům, nejlépe formou doporučených postupů. Smyslem sdělení je komentovat a rozvinout guidelines Americké společnosti gastrointestinální endoskopie publikovaných v roce 2010 z pohledu české gastroenterologie a připravit text k diskuzi před formulací oficiálních guidelines české gastroenterologické společnosti.

## 1. Definice

Jako krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje označujeme recidivující či přetrvávající, zjevné nebo okultní krvácení, pokud jsou vstupní standardní endoskopická vyšetření (gastroskopie a koloskopie) negativní, respektive bez identifikace zdroje krvácení. Zjevné krvácení z neurčeného zdroje (tzv. obscure overt gastrointestinal bleeding, manifestující se hematemézou, melenou či enterorhagií) může být aktivní (krvácení přetrvává) či inaktivní (vyšetření probíhá mezi epizodami recidivujícího krvácení). Okultní krvácení z neurčeného zdroje (tzv. obscure occult gastrointestinal bleeding) se manifestuje sideropenickou anémií se suspektním původem v krevních ztrátách do gastrointestinálního traktu. V definici krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje již chybí negativní enteroklyza či jiné RTG kontrastní vyšetření, což je racionální vzhledem k problematické výtěžnosti především pro ploché léze a povrchové zdroje krvácení (typickým příkladem jsou angiektázie).

S nástupem nových diagnostických metod vyšetření tenkého střeva se zdá být logické vyčlenění nemocných se zdrojem krvácení ve střední části trávicího traktu, mimo dosah standardních endoskopických metod (tzv. mid gastrointestinal bleeding, zdroj krvácení je lokalizován mezi Vaterovou papilou a Bauhinskou chlopní; **1**). Velká část krvácení se

manifestuje právě jako krvácení z neurčeného zdroje a vyžaduje zvláštní diagnostické a terapeutické přístupy respektující specifika lokalizace zdroje krvácení.

## 2. Epidemiologie

Krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje představuje cca 5 % všech krvácení do GIT (2). U cca 75 % z nich je zdroj lokalizován v tenkém střevě, zbytek tvoří přehlédnuté léze v dosahu standardních endoskopických metod. To, že je krvácení definováno jako „z neurčeného zdroje“, tedy ještě neznamená, že je zdroj lokalizován v oblasti tenkého střeva a v cca ¼ případů se jedná o přehlédnuté léze v oblasti horní či dolní části gastrointestinálního traktu. Všeobecně (i u starších nemocných) jsou nejčastějším zdrojem krvácení cévní malformace (až ve 40 %). Dalšími zjišťovanými lézemi jsou nádory tenkého střeva (nejčastější zdroj krvácení u pacientů mladších 50. let), vředy tenkého střeva v souvislosti s léčbou nesteroidními antiflogistiky, Crohnovou chorobou event. ulcerace ektopické žaludeční sliznice v Meckelově divertiklu, Dieulafoyova léze, varixy tenkého střeva, postiradiační enteropatie, haemosuccus pancreaticus a jiné.

## 3. Vstupní standardní endoskopická vyšetření.

Typ vstupní endoskopie je u nemocných s krvácením do trávicího traktu z neurčeného zdroje závislý na klinické prezentaci a suspektní lokalizaci zdroje krvácení. Riziko přehlédnutí zdroje krvácení v dosahu gastrokopu je u negativních vyšetření relativně vysoké. Studie s kapslovou endoskopií ho prokazují až u 10 - 20 % nemocných (3). Riziková jsou z tohoto pohledu především nemocní s velkou axiální hiátovou hernií, užíváním nesteroidních antiflogistik v anamneze a nemocní s hematemézou, u těchto opakovaní gastrokopie doporučujeme vždy (v případě vstupního negativního vyšetření a recidivy či trvání známek krvácení), u ostatních pacientů je ho potřeba individuálně intenzivně zvažovat. Mimo neúplného vyšetření (které je v průběhu gastrokopie spíše vzácností) je přehlédnutí léze vysvětlitelné intermitentním krvácením, krytím zdroje koagulem či obsahem a změnami charakteru léze při hypovolemii a postehorhagické anemii. Rozhodování o event. zopakování endoskopie výrazně usnadní možnost revize videozáznamu vstupního vyšetření, důrazně tedy doporučujeme záznam endoskopického nálezu u nemocných vyšetřovaných pro krvácení do GIT rutinně provádět.

V průběhu vstupní gastrokopie, především u nemocných vyšetřovaných pro sideropenickou anemii, je nutné dále provést pečlivé vyšetření sliznice duodena a i přes

makroskopicky normální nález biopsii z distálních partií duodena k vyloučení celiakie (přítomna až u 12 % nemocných se sideropenickou anemií; **4**).

Problematika možného přehlédnutí zdroje krvácení v průběhu vstupní koloskopie je složitější. Ačkoliv byly publikovány studie neprokazující výrazněji vyšší diagnostickou výtěžnost metody při opakování koloskopie u nemocných s krvácením do trávicího traktu (**5-6**), většina studií (především s dvojbalonovou enteroskopií a studie provedené v rámci screeningu kolorektálního karcinomu; **7-9**) reálné riziko přehlédnutí léze v průběhu koloskopie povrzuje (cca 7 %). Pokud se krvácení prezentuje recidivující či trvající enterorhagií (a současně není nemocný hemodynamicky nestabilní, což by mohlo naznačovat možnou lokalizaci zdroje v orálnějších partiích GIT) nebo melenou (při jasně negativní event. opakované gastroskopii) je potřeba zopakování koloskopického vyšetření individuálně zvažovat. Opakování vyšetření indikujeme dále tam, kde předchozí vyšetření nebylo kompletní (včetně vyšetření terminálního ilea) a příprava tračnicku nebyla dostatečná. Také v těchto případech nám může při rozhodování významně pomoci revize videozáznamu vyšetření. Při opakování standardních endoskopií zvažujeme dále možnost zvýšení výtěžnosti použitím průhledného nástavce distálního konce endoskopu (tzv. capu), či při podezření na zdroj v oblasti duodena duodenoskopu.

Důležitá může být také problematika hodnocení vnitřních hemoroidů jako zdroje významného krvácení do GIT (**10**). V těchto případech může být diagnostická akutní sigmoideoskopie bez přípravy prokazující čerstvou krev pouze v oblasti distálního rekta a nikoliv v orálnějších partiích či sigmatu. V případě krvácení a divertikulózy tračnicku může být potvrzení či vyloučení krvácení z divertiklů (zvláště po epizdě aktivního krvácení se spontánní zástavou) velice obtížné. V těchto případech je nutná pečlivá kontrola a aktivní vyplachování a odsávání koagul a krve z jednotlivých výchlipek.

### 3. Vyšetření první volby

Pokud u nemocného zjistíme krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje je důležitá včasná volba správného diagnostického postupu, který umožní co nejrychlejší identifikaci a event. léčbu zdroje krvácení.

Ačkoliv máme k dispozici poměrně široké spektrum metod, které jsou více či méně komplementární, většinou je vyšetřením první volby u těchto nemocných kapslová endoskopie. Základní výhodou kapslové endoskopie je její minimální invazivita, vysoká diagnostická výtěžnost (61 %; **11**), senzitivita, specificita, negativní i pozitivní prediktivní hodnoty (95, 75, 86 a 95 %; **12**). Panenteroskopie je možné dosáhnout u většiny vyšetření (84

%; **13**). Volba kapslové endoskopie jako první diagnostické metody dále signifikantně snižuje potřebu dalších diagnostických testů (**14**), mění další diagnosticko-terapeutický algoritmus u 66 % nemocných (**15**). Diagnostická výtěžnost kapslové endoskopie klesá s odstupem od epizody krvácení, nejvyšší je v intrahemoragické fázi (respektive do 48 hodin; **16**), proto vyšetření provádíme co možná nejdříve. Za optimální považujeme rozdělení nálezů podle potenciálu ke krvácení, kdy jako diagnostický označujeme pouze nález lézí s vysokým hemoragickým potenciálem (**17**). Význam kapslové endoskopie spočívá v racionalizaci dalšího vyšetřovacího a léčebného postupu. Umožňuje včasné a cílené provedení dalších invazivnějších terapeutických endoskopických (hluboká - jedno/dvojbalonová a spirálová enteroskopie či intraoperační enteroskopie) nebo RTG metod (angiografie), případně přímo chirurgického řešení. Lokalizace nálezu zobrazeného kapslovou endoskopií umožňuje také volbu optimálního přístupu při následné dvojbalonové enteroskopii (orální do 50 %, anální nad 50 % tranzitního času tenkým střevem; **18**) s vysokou pravděpodobností dosažení léze v průběhu jednoho vyšetření.

Pokud je krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje intenzivní a nedaří se konzervativní stabilizace pacienta, je potřeba volit některou z vyšetřovacích metod s terapeutickým potenciálem. V tomto případě indikujeme buď angiografické vyšetření, event. hlubokou enteroskopii (literární data jsou v současnosti dostupná především pro dvojbalonovou enteroskopii) podle dostupnosti a lokálních zkušeností s těmito metodami (**19-20**). Angiografické vyšetření je přínosné především u pokračujícího krvácení o intenzitě minimálně 0,5–1 ml/min. V případě negativního nálezu je tradičně doporučováno opakování vyšetření event. někdy použití provokačních testů se selektivní arteriální injekcí vazodilatačních látek, trombolitik, eventuálně antikoagulancií, tyto přístupy však v širší klinické praxi (bez bližších zkušeností) doporučit nelze. Dále je možné v diagnostice arteriálního krvácení zvažovat možnost použití CO<sub>2</sub> místo klasické jódové kontrastní látky. Metoda je využitelná především tam, kde je rutinní angiografie nejasná, nebo v případě existujícího rizika podání tradiční kontrastní látky. Hluboká enteroskopie poskytuje diagnostickou výtěžnost srovnatelnou (57 %; **21**) s kapslovou endoskopií, možnost odběru materiálu k histologickému vyšetření a terapeutické možnosti (injekční, termokoagulační metody stavění krvácení) u 43 – 84 % nemocných. Hlavní limitací je významně vyšší invazivita, nižší dostupnost, riziko komplikací (perforace, akutní pankreatitida < 1 %; **22**) a relativně nízká pravděpodobnost vyšetření celého tenkého střeva v jednom sezení (29 %; **23**) Především u nemocných po opakovaných chirurgických výkonech může být provedení dvojbalonové enteroskopie z důvodů adhezí velmi obtížné nebo nemožné. Také v případě

dvojbalonové enteroskopie je nejvyšší diagnostická výtěžnost při provedení vyšetření do 1 měsíce od epizody krvácení (24). Dvojbalonovou enteroskopií volíme jako vyšetření první volby u nemocných s vysokým rizikem cévních lézí tenkého střeva (Rendu Osler Weber, Blue rubber bleb naevus syndrome apod.) či po chirurgicky změněné anatomii v oblasti žaludku a tenkého střeva (bypassy a slepé kličky např. Roux-en-Y gastroenteroanastomóza).

#### 4. Ostatní vyšetřovací metody

Vzhledem k minimální diagnostické výtěžnosti RTG pasáže gastrointestinálním traktem a klasické enteroklýzy pro velkou čas zdrojů krvácení z neurčeného zdroje (angiektázie, drobné ulcerace) tato vyšetření nejsou všeobecně indikována. U nemocných se suspektní Crohnovou chorobou tenkého střeva a krvácením není vyšetření kapslovou endoskopií pro relativně nízké riziko retence kontraindikováno, zůstává tedy metodou první volby. Jiná je situace u nemocných se susp.obstruktivními symptomy a známou dg. Crohnovy choroby s postižením event. stenózou tenkého střeva (riziko retence endoskopické kapsle je až 13 %; 25). U těchto pacientů preferujeme vyšetření CT enterografií s možností potvrzení/vyloučení zánětlivého postižení tenkého střeva a u části nemocných s možností přímého průkazu krvácení do této oblasti. V případě negativního nálezu je na místě následná indikace kapslové endoskopie (26) event. přímo hluboké (dvojbalonové) enteroskopie (především při potvrzené stenóze).

Multidetektorové CT přístroje umožňují spolehlivou diagnostiku především nádorových zdrojů krvácení (diagnostická výtěžnost 86 %), u ostatních zdrojů je diagnostická výtěžnost významně nižší (33 %; 27). U nemocných s vysokým rizikem retence endoskopické kapsle (po radioterapii, se subileozní symptomatikou, známou Crohnovskou stenózou apod.) je vyšetřením první volby CT/MRI enterografie. V případě, že zvažujeme angiografii k diagnostice krvácení o menší intenzitě, je s výhodou provedení CT angiografie jako méně invazivního vstupního testu, umožňujícího selekci nemocných s vysokým rizikem negativity následné klasické angiografie. CT vyšetření má dále význam u nemocných s anamnézou předchozí operace aneurysmatu abdominální aorty, zavedení stentgraftu do aneurysmatu abdominální aorty, nekrotizující pankreatitidy či závažné pankreatobiliární patologie u kterých by mohla být zdrojem krvácení z neurčeného zdroje také aortoenterální píštěl, hemosuccus pancreaticus nebo haemobilie.

Úspěšná indikace scintigrafie pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  značených erytrocytů či koloidu vyžaduje také přítomnost aktuálního krvácení s minimální intenzitou 0,1–0,4 ml/min (28). Širšímu využití brání několik limitací metody. Je to především omezená lokalizace krvácející

léze, nemožnost stanovit definitivní diagnózu (rozlišit různé zdroje krvácení) a tím omezený vliv na další diagnosticko terapeutický algoritmus u krvácejících pacientů. U dětí a mladších dospělých (do 25 let) zůstává naopak scintigrafický průkaz ektopické žaludeční sliznice v Meckelově divertiklu ( $^{99m}\text{Tc}$  značeným pertechnátem po podání pentagastrinu a  $\text{H}_2$ blokátorů, které zvyšují jeho vychytávání a snižují sekreci) důležitým diagnostickým postupem. Problémem může být s věkem klesající specifita vyšetření, riziko falešně negativního nálezu je u dospělých tedy vysoké.

## 5. Okultní krvácení z neurčeného zdroje

Otázkou, je problematika nemocných s pozitivitou testu na okultní krvácení, který je v současnosti většinou prováděn pouze v rámci screeningu kolorektálního karcinomu. Pokud je pacient zcela asymptomatický, bez sideropenické anemie a koloskopické vyšetření je negativní je výtěžnost gastroscopického vyšetření nízká (**29-30**) a tento případ není možné označit jako krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje. Pokud je přesto gastroscopie provedena (z jiného důvodu) a je negativní, není další vyšetřování tenkého střeva indikováno.

Další skupinu nemocných tvoří starší, polymorbidní nemocní, často s antikoagulační léčbou, mírnou sideropenickou anemií a nejistou prognózou. Pokud je pacient stabilní, vstupní standardní endoskopie jsou negativní a další terapeutické procedury (hluboká endoskopie) jsou spojeny s vyšším rizikem komplikací, je zcela na místě zahájit substituci preparáty železa a v případě úpravy anemie od dalšího vyšetřování tenkého střeva upustit. Zároveň je u nemocných potřeba znovu revidovat indikaci antikoagulační léčby a minimalizovat podávání dalších potenciálně enterotoxických léků (nesteroidní antiflogistika). Teprve selhání tohoto přístupu (progrese anemie) vyžaduje další vyšetření, v těchto případech nejspíše miniinvazivní kapslovou endoskopií.

U mladších nemocných volíme vzhledem k relativně vyššímu riziku nádorového onemocnění tenkého střeva aktivnější diagnostický postup s včasnou indikací kapslové endoskopie. Vyjimku tvoří především premenopauzální ženy u kterých by mělo endoskopickému vyšetření tenkého střeva předcházet důkladné gynekologické vyšetření.

## 6. Negativní kapslová endoskopie

V případě negativního nálezu kapslové endoskopie je riziko opětovného krvácení podle některých studií relativně nízké 4 – 11 % (**31-32**). Pokud je tedy nemocný již bez známek pokračujícího krvácení, přetrvává pouze mírná sideropenická anemie, lze od dalšího vyšetřování upustit, substituovat preparáty železa a nemocného pozorovat.

U pacientů s recidivou či s pokračujícím krvácením a negativní kapslovou endoskopií je třeba individuálně zvažovat další diagnostický postup. Možné je zopakování kapslové endoskopie, které zvyšuje diagnostickou výtěžnost především při zintenzivnění krvácení (změna charakteru z okultního na zjevné, nebo pokles o 40 g Hb/l a více). Před indikací druhé kapslové endoskopie je potřeba provést druhé čtení původního negativního nálezu vylučující přehlédnutou lézi. V ostatních případech zvažujeme především přímo hlubokou enteroskopií.

## 7. Závěr

Krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje stále představuje výzvu vzhledem k diagnostickým i terapeutickým specifikům onemocnění. Ačkoliv je kapslová endoskopie u většiny nemocných vyšetřením první volby, existují situace, ve kterých je nutno volbu vyšetřovacího postupu individualizovat.

1. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy* 2006;38:73–75.
2. Katz LB. The role of surgery in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:78-81.
3. Tacheci I, Devière J, Kopacova M, Douda T, Bures J, Van Gossum A. The importance of upper gastrointestinal lesions detected with capsule endoscopy in patients with obscure digestive bleeding. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011 Sep;74(3):395-9.
4. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, et al. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2099-102.
5. Gilbert D, O'Malley S, Selby W. Are repeat upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy necessary within six months of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;23(12):1806-9
6. Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Viazis N, Kegioglou A, Binas I, Karamanolis D, Ladas SD. Bleeding lesions within reach of conventional endoscopy in capsule endoscopy examinations for obscure gastrointestinal bleeding: is repeating endoscopy economically feasible? *Dig Dis Sci.* 2011 Jun;56(6): 1763-8.
7. Tee HP, Kaffes AJ. Non-small-bowel lesions encountered during double-balloon enteroscopy performed for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2010 Apr 21;16(15):1885-9

8. Fry LC, Bellutti M, Neumann H, et al. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:342-9
9. Leufkens AM, van Oijen MG, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy*. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]
10. Ibrahim AM, Hackford AW, Lee YM, Cave DR. Hemorrhoids can be a source of obscure gastrointestinal bleeding that requires transfusion: report of five patients. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(8):1292.
11. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010 Feb;71(2):280-6
12. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A, Huschner W, Moller K, Jakobs R, Reitzig P, Weickert U, Gellert K, Schultz H, Guenther K, Hollerbuhl H, Schoenleben K, Schulz HJ, Riemann JF. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61:826–832)
13. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010 Feb;71(2):280-6
14. de Leusse A, Vahedi K, Edery J, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology* 2007; 132:855
15. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1122-6.
16. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Kalantzis C, Giannakoulopoulou E, Alexandrakis G, Tsibouris P, Kalafatis E, Kalantzis N. Evaluation of capsule endoscopy in active, mild-to-moderate, overt, obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1174-81.
17. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule



- in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy*. 2003 Jul;35(7):576-84.
18. Nakamura M, Ohmiya N, Shirai O, Takenaka H, Morishima K, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Route selection for double-balloon endoscopy, based on capsule transit time, in obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):592-9.)
  19. Tan K-K, Wong D, Sim R. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008;32:2707-15
  20. Kopáčová M. Double-balloon enteroscopy. *Cas Lek Cesk*. 2009;148(2):91-6
  21. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, Sharma VK. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):671-6.
  22. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bartova J, Bures J. Double balloon enteroscopy and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 May 21;16(19):2331-40.
  23. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1697-717.
  24. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:151
  25. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2218–2222.
  26. Heo HM, Park CH, Lim JS, Lee JH, Kim BK, Cheon JH, Kim TI, Kim WH, Hong SP. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol*. 2012 Jan 22. [Epub ahead of print]
  27. Yen HH, Chen YY, Yang CW, Liu CK, Soon MS. Clinical impact of multidetector computed tomography before double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 21;18(7):692-7.
  28. Brunner T, Klebl F, Mundorff S, et al. Significance of scintigraphy for the localisation of obscure gastrointestinal bleedings. *World J Gastroenterol* 2008;14:5015-9.

29. Rasmussen M, Kronborg O. Upper gastrointestinal cancer in a population-based screening program with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:95–8.
30. Allard J, Cosby R, Del Giudice ME, Irvine EJ, Morgan D, Tinmouth J. Gastroscopy following a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy: systematic review and guideline. *Can J Gastroenterol*. 2010 Feb;24(2):113-20
31. Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, Yara S, Murakami M, Kido K, Ito M, Hirayama T, Saito Y, Honda A, Ikegami T, Ohara T, Matsuzaki Y. The clinical outcome of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2011 Mar-Apr;58(106):301-5
32. Macdonald J, Porter V, McNamara D. Negative capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding predicts low rebleeding rates. *Gastrointest Endosc*. 2008 Dec;68(6):1122-7.