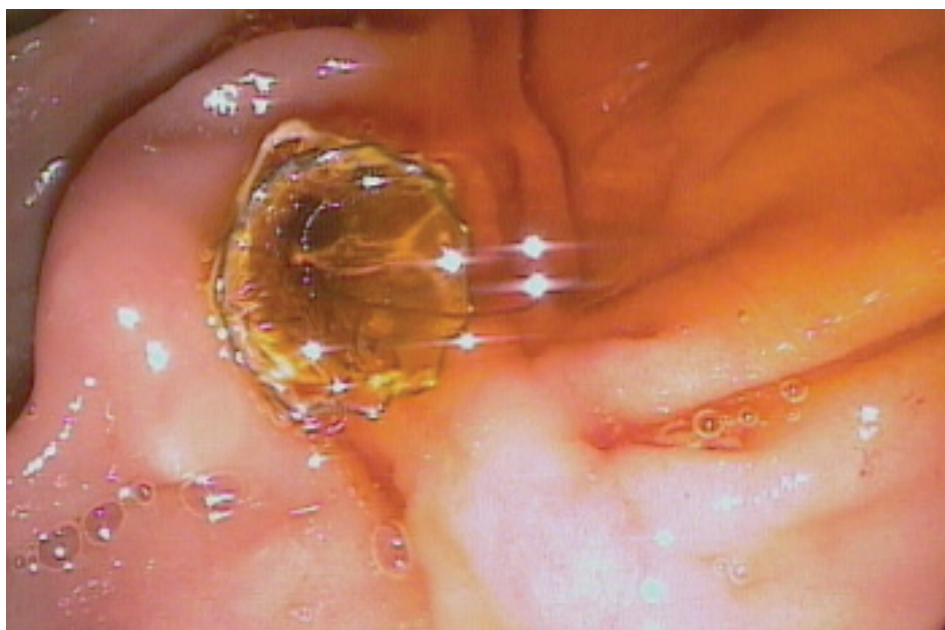


## Covered vs. uncovered metal stents in malignant distal biliary strictures oder: **Nackt reicht allemal!**

Nib Soehendra beschrieb 1979 die endoskopische Platzierung von Gallengangsprothesen zur palliativen Behandlung von Ikterus, Juckreiz oder Cholangitis. Vielen todkranken Menschen kann damit Erleichterung und wohl auch ein wenig Lebenszeit geschenkt werden.

Im ersten Jahrzehnt der Anwendung verwendete man nur Plastikstents und erkannte rasch, dass der Durchmesser die bestimmende Größe für die Durchgängigkeit ist. Halten 7F Prothesen (3F = 1mm) im Schnitt nur 6 Wochen, so bleiben 10F Prothesen immerhin 3-4 Monate durchgängig.

Anfang der 90er kamen dann die Metallstents, zuerst aus Edelstahl, später aus Nitinol (Nickel-Titan-Alloy, ein Memory-Metall). Sie erwiesen sich als länger durchgängig und einfacher platzierbar, damit waren jetzt weniger Zweiteingriffe notwendig, die Mehrkosten des Metallstents werden daher mehr als wettgemacht, wenn die Lebenserwar-



Metallstent im Gallengang bei maligner Stenose

tung nicht extrem eingeschränkt ist. Das Maschendesign konfrontiert uns aber mit dem Problem des Tumoreinwachsens.

Coating hat beim Ösophagusstent einen klaren Vorteil gezeigt und sich durchgesetzt, weil das Durchwachsen

vermieden und so die Zeit bis zum Rezidiv verlängert wurde. Die Übertragung dieses Konzepts auf den Gallengang holpert jetzt schon jahrelang so dahin, wenn man bedenkt, dass wir erstmals Mitte der 90er an einer Studie zu coateden Metallstents teilnahmen, das

# A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction.

Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH et al.

Gastrointest Endosc 2010; 72:907-14

St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada.

**BACKGROUND:** The most common complication of uncovered biliary self-expandable metal stents (SEMSs) is tumor ingrowth. The addition of an impenetrable covering may prolong stent patency.

**OBJECTIVE:** To compare stent patency between uncovered and partially covered SEMSs in malignant biliary obstruction.

**DESIGN:** Multicenter randomized trial.

**SETTING:** Four teaching hospitals.

**PATIENTS:** Adults with inoperable distal malignant biliary obstruction.

**INTERVENTIONS:** Uncovered or partially covered SEMS insertion.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Time to recurrent biliary obstruction, patient survival, serious adverse events, and mechanism of recurrent biliary obstruction.

**RESULTS:** From October 2002 to May 2008, 129 patients were randomized. Recurrent biliary obstruction was observed in 11 of 61

uncovered SEMSs (18%) and 20 of 68 partially covered SEMSs (29%). The median times to recurrent biliary obstruction were 711 days and 357 days for the uncovered and partially covered SEMS groups, respectively ( $P = .530$ ). Median patient survival was 239 days for the uncovered SEMS and 227 days for the partially covered SEMS groups ( $P = .997$ ). Serious adverse events occurred in 27 (44%) and 42 (62%) patients in the uncovered and partially covered SEMS groups, respectively ( $P = .046$ ). None of the uncovered and 8 (12%) of the partially covered SEMSs migrated ( $P = .0061$ ).

**LIMITATIONS:** Intended sample size was not reached. Allocation to treatment groups was unequal.

**CONCLUSIONS:** There was no significant difference in time to recurrent biliary obstruction or patient survival between the partially covered and uncovered SEMS groups. Partially covered SEMSs were associated with more serious adverse events, particularly migration.

Konzept sich aber bis heute nicht durchsetzen konnte.

Die beiden hier vorgestellten Studien behandelten in einem jeweils multi-zentrischen, randomisierten Vergleich inoperable distale Gallengangsstenosen mit teil-ummantelten und nicht-ummantelten Metallstents zweier unterschiedlicher Hersteller. In beiden Kollektiven konnten die teil-ummantelten Metallstents keinen Vorteil zeigen. Die nicht unerwartete Dislokationsrate teil-ummantelter Stents von 3 bzw. 12% erklärt dabei den ausgebliebenen Erfolg nur teilweise. Was ist da passiert?

## Telford fasst seine Studie folgendermaßen zusammen:

„This is the first randomized trial comparing commercially available uncovered and partially covered SEMSs. Our results did not demonstrate a difference in the time to recurrent biliary obstruction

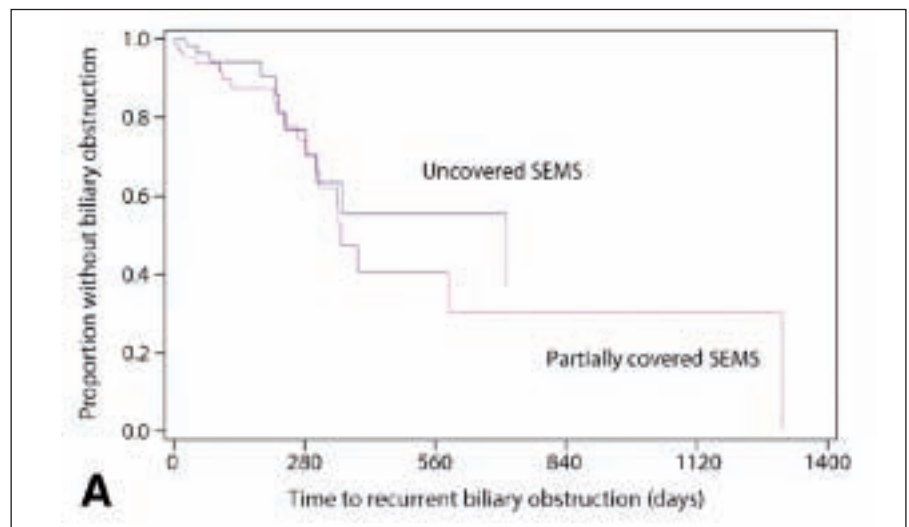


Abb. 1: Stentdurchgängigkeit aus der Arbeit von Telford (Gastrointest Endosc 2010; 72:907-23)

or patient death between the two stents, but did demonstrate a higher incidence of serious adverse events in those patients receiving a partially covered SEMS.“

Die Studie verwendete Wallstents®. Die Durchgängigkeit der Stents war

nicht unterschiedlich. Als Einflussfaktoren erwiesen sich aber unabhängig von den verwendeten Stents der Nachweis von Metastasen (nachteilig) und die vorherige Drainage mit Plastikstents (vorteilhaft).

Es wurden von 4 großen Krankenhäusern in Massachusetts innerhalb

### Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: Results from a randomized, multicenter study.

Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C et al.

Gastroenterology 2010; 72:915-23

University Hospital, Linköping, Sweden.

**BACKGROUND:** Covered biliary metal stents have been developed to prevent tumor ingrowth. Previous comparative studies are limited and often include few patients.

**OBJECTIVE:** To compare differences in stent patency, patient survival, and complication rates between covered and uncovered nitinol stents in patients with malignant biliary obstruction.

**DESIGN:** Randomized, multicenter trial conducted between January 2006 and October 2008.

**SETTING:** Ten sites serving a total catchment area of approximately 2.8 million inhabitants.

**PATIENTS:** A total of 400 patients with unresectable distal malignant biliary obstruction.

**INTERVENTIONS:** ERCP with insertion of covered or uncovered metal stent. Follow-up conducted monthly for symptoms indicating stent obstruction.

**MAIN OUTCOME MEASUREMENTS:** Time to stent failure, sur-

vival time, and complication rate.

**RESULTS:** The patient survival times were 116 days (interquartile range 242 days) and 174 days (interquartile range 284 days) in the covered and uncovered stent groups, respectively ( $P = .320$ ). The first quartile stent patency time was 154 days in the covered stent group and 199 days in the uncovered stent group ( $P = .326$ ). There was no difference in the incidence of pancreatitis or cholecystitis between the 2 groups. Stent migration occurred in 6 patients (3%) in the covered group and in no patients in the uncovered group ( $P = .030$ ).

**LIMITATIONS:** Randomization was not blinded.

**CONCLUSIONS:** There were no significant differences in stent patency time, patient survival time, or complication rates between covered and uncovered nitinol metal stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction. However, covered stents migrated significantly more often compared with uncovered stents, and tumor ingrowth was more frequent in uncovered stents.

von 6 Jahren nur 129 Patienten eingebracht, in einem sogar nur 14; die Autoren mutmaßen, dass viele Endoskopiker aus Ausbildungs- und Übungsgründen mit vielen verschiedenen Stenttypen arbeiten wollen, dass der Studienbetreuer, an dem augenscheinlich die Rekrutierung gehangen ist, nicht ausreichend zur Verfügung stand und dass ein überlanges Protokoll viele Endoskopiker abgeschreckt hätte, Patienten einzubringen.

11 Patienten wurden fürs follow-up innerhalb einer 6-Monats-Frist nach Randomisierung verloren, insgesamt sogar 26 Patienten nicht bis zum Tod verfolgt. Es verwundert, dass die Ursache der Stentdysfunktion – in der nicht-ummantelten Gruppe 8mal Tumoreinbruch, keine Dislokation – in der teil-ummantelten Gruppe 6 Dis-

lokationen aber auch 9mal Tumoreinbruch oder Überwachsen an den Enden umfasste und Sludgeobstruktion 4mal häufiger war. Was war da mit der Ummantelung passiert? Die 6 Dislokationen, alle nur partiell (Stents steckten noch teilweise im Gallengang) und nach distal und ohne Beziehung zu vorangehendem Plastikstenting oder Papillotomie, führten zu 2 Perforationen (einmal letal) und einer Blutung.

Andererseits verursachten die teil-ummantelten Stents nicht mehr Fälle von Cholezystitis oder Pankreatitis. Man hat das immer wieder befürchtet, wenn seitlich einmündende Gänge durch ummantelte Stents abgedeckt werden.

Die Studie von Kullman umfasst 400 Patienten aus 10 schwedischen Zen-

tren, die mit Ella®-Stents behandelt wurden. Die Studie wurde in nur 3 Jahren durchgeführt, es gingen praktisch keine Patienten während des follow-up verloren. Die Darstellung ist klarer, übersichtlicher und nimmt besser auf die vorhandene Datenlage Bezug. Leider unterscheiden sich die beiden Gruppen im Anteil metastasierter Patienten, was sich schon bei Telford als unabhängiger Risikofaktor für ein frühes Rezidiv der biliären Obstruktion erwiesen hat.

Das Ergebnis bleibt auch bei Kullman dasselbe wie bei Telford: Kein Unterschied zwischen teil-ummantelten und nicht-ummantelten Stents. Wiederum dislozieren die ummantelten Stents häufiger, hier allerdings nur in 3%, und wiederum bringen die ummantelten Stents nicht die erhoffte

Tabelle: Übersicht älterer Arbeiten zum Vergleich ummantelter und nicht-ummantelter Gallengangstents bei maligner Stenose; aus der Arbeit von Kullman (*Gastrointest Endosc* 2010; 72:907-23)

Study design	Study													
	Krokkidis et al. <sup>23</sup> 2010		Yoon et al. <sup>26</sup> 2006		Isayama et al. <sup>18</sup> 2004		Park et al. <sup>19</sup> 2006		Tallord et al. <sup>24</sup> 2007 (abstract)		Gonzalez-Huiz et al. <sup>25</sup> 2008 (abstract)		Cho et al. <sup>28</sup> 2009 (abstract)	
	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered	Covered	Uncovered
No. of patients	40	40	36	41	57	55	98	108	50	50	61	53	39	38
Stent material	Nitinol	Nitinol	Stainless steel	Stainless steel	Nitinol	Nitinol	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel/nitinol	Stainless steel/nitinol
Stent migration, no. (%)	3 (7.5)	1 (2.5)	2 (5.6)	1 (2.4)	1 (1.8)	0	6 (6.1)	0	4 (8.0)	0	7 (11.5)	0	N/A	N/A
Survival, d	247 (N/A) <sup>a</sup>	205 (N/A) <sup>a</sup>	392 ± 80 <sup>b</sup>	308 ± 4 <sup>b</sup>	255 (N/A) <sup>a</sup>	237 (N/A) <sup>a</sup>	209 (2-667) <sup>c</sup>	207 (2-917) <sup>c</sup>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cholecystitis, no. % of gallbladder in situ	0	0	1 (3)	0	2 (4.8)	0	5 (6.1)	1 (1)	2 (N/A)	2 (N/A)	2 (N/A)	0	N/A	N/A
Pancreatitis, no. %	0	0	0	0	5 (8.8)	1 (1.8)	6 (6.1)	2 (1.9)	N/A	N/A	1 (1.6)	0	N/A	N/A
Stent patency time, %	—	—	87 <sup>d</sup>	83 <sup>d</sup>	—	—	92	92	217 <sup>e</sup>	236 <sup>e</sup>	N/A	N/A	227 <sup>e</sup>	195 <sup>e</sup>
	97.5	77.5	78 <sup>d</sup>	66 <sup>d</sup>	100	81	72	77						
	92.5	69.8	67 <sup>d</sup>	54 <sup>d</sup>	91	88	56	54						
	87.6	69.8	54 <sup>d</sup>	36 <sup>d</sup>	74	55	47	37						
Patency: P value	.007		.73		.007		.51		.67		.5		>.05	

N/A, Not available; PTC, percutaneous transhepatic cholangiography; RCT, randomized, controlled trial.

<sup>a</sup>Median (interquartile range) or mean (range).

<sup>b</sup>Mean ± standard deviation.

<sup>c</sup>At 1, 3, 6, or 12 months or 100, 200, 300, or 400 days.

<sup>d</sup>Median patency time.

niedrigere Rate an Reobstruktion (13 vs. 15%). Zwar ist das Tumordurchwachsen bei Ummantelung nur halb so häufig, dafür ist das Überwuchern am proximalen Ende fast vervierfacht – wurden da etwa zu kurze Stents verwendet? Kann man das überhaupt so genau sagen anhand eines Cholangiogramms? Wieder ist die Sludgeobstruktion bei den ummantelten Stents häufiger, hier verdreifacht. Dieses Phänomen, in mehreren Studien beobachtet, wurde bisher noch nicht erklärt. Auch hier erwies sich, dass Cholezystitiden und Pankreatitiden mit ummantelten Stents nicht häufiger waren.

In der Diskussion der Studie von Kullman wird ein aufschlussreicher Überblick über bisherige Vergleiche von ummantelten und nicht-ummantelten Metallstents bei biliären Strikturen dargestellt. Wenn die Studien auch recht unterschiedlich in Design, Stenttypen, Statistik etc. sind, so kann man doch erkennen, dass ummantelte Stents, vor allem jene aus Edelstahl, häufiger dislozieren. Man erklärt es durch fehlendes Einwachsen des Tumors in den ummantelten Stent und stärkeres Strecken des radial kräftigeren Edelstahlstents.

Nach diesen beiden Studien und den anderen bislang ambivalenten Daten

dürfte der teil-ummantelte Metallstent als permanente Palliation der malignen Gallengangsstenose passé sein. Er wird vielleicht irgendwann als „bridging to surgery“, drug-eluting Stent oder strahlender Stent für maligne Stenosen auferstehen.

Die Zukunft des ummantelten Stents, allerdings in Form des voll ummantelten Metallstents, liegt meiner Meinung nach in der Behandlung gutartiger Gallengangsstenosen, vielleicht auch entzündlich-narbiger Pankreasgallengangsstenosen. Die hier besprochenen Studien zeigen uns zumindest, dass die Angst vor Cholezystitis oder Pankreatitis durch ummantelte Stents



unbegründet zu sein scheint. Das heutige Konzept, mindestens drei parallele Stents einzusetzen, sie regelmäßig zu wechseln und für insgesamt 12 Monate zu belassen ist zwar wirksam, aber für alle Beteiligten recht aufwändig. Da wären ummantelte Metallstents eine attraktive Alternative mit mehr Patientenkomfort und geringeren Gesamtkosten.

Bis dorthin sind wir mit einem ungecoateten Metallstent zur Palliation einer malignen Gallengangsstenose und mehreren parallelen Plastikstents zur Behandlung einer benignen biliopankreatischen Stenose noch immer gut bedient.

**Prim. Univ. Doz. Dr. Rainer Schöfl**

4. Interne Abteilung  
Krankenhaus der Elisabethinen  
Linz  
rainer.schoefl@elisabethinen.or.at

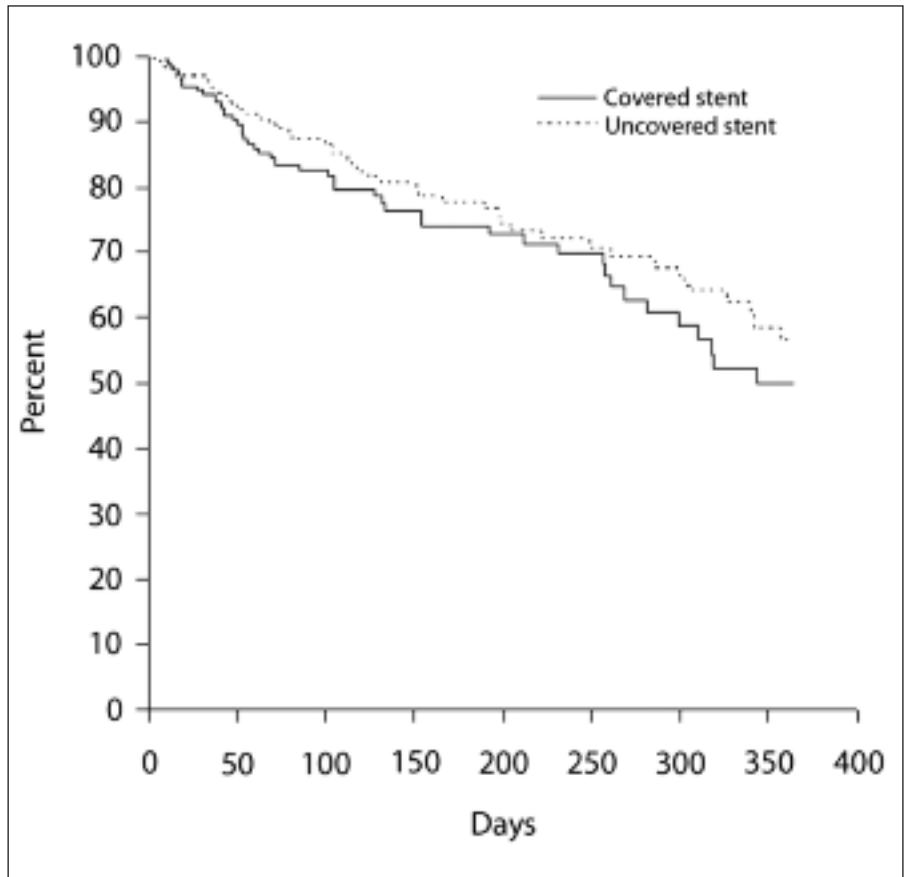


Abb. 2: Stentdurchgängigkeit aus der Arbeit von Kullman  
(*Gastrointest Endosc* 2010; 72:907-23)