

Protokoll

TRIPLE SEMS STUDY

Ej täckt vs Semitäckt vs Heltäckt Metallstent

Randomiserad multicenterstudie: 3 typer av metallstent vid palliativ behandling av distal malign gallvägsobstruktion

Introduktion

Cancer som ger upphov till nedre (distalt) hinder på gallgången kan utgå från bukspottkörteln, distala gallgången, gallgångsmynningen (papilla Vateri) eller tolvfingertarmen. Ursprung från bukspottkörteln är vanligast med en åldersstandardiserad incidens på 11,9/100000/år, övriga diagnoser står för 2,5/100000/år, således en sammanlagd incidens på 14,4/100000/år (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-12-26>).

Ovan nämnda tumörformer kan orsaka stopp i gallgången varvid patienten blir gul i huden och ögonvitorna, ikterus uppträder. Gallvägshindret medför även sämre upptag av näringsämnen och aptiten avtar vilket orsakar viktnedgång som ibland är dramatisk. Leverfunktionen försämras och en besvärande klåda är också vanlig. Smärta som orsakas av tumörsjukdomen kan även förvärras av gallvägshindret. Endast 15-20% av patienterna med cancer i detta område kan genomgå kurativt syftande operation eftersom symtomen dröjer, vilket leder till att sjukdomen ofta diagnostiseras så sent att tumören är för stor lokalt eller att den redan metastaserat. Dessutom drabbar dessa cancerformer patienter där ålder och komplicerande sjukdomar omöjliggör de stora och avancerade operationer som krävs för att avlägsna sjukdomen (Linder et al. 2006, Linder et al. 2007). På så sätt blir behandlingen inriktad på att lindra symtomen, inte minst förekomsten av ikterus och även de patienter som genomgår kirurgi behöver ofta temporärt gallvägsavlastas med stent (Moss et al. 2006).

Stentbehandling syftar till att göra patienten fri från ikterus och ovan angivna symtom, men kan kompliceras av att det uppstår stopp i stentet, att det glider ut från gallgången eller förflyttar sig ovan hindret och på så sätt uppkommer en dysfunktion (Kim et al. 2002). Detta medför att patienten får inflammation i gallvägarna med feber (cholangit) och blir ikterisk igen. I dessa fall måste ny intervention göras men denna kan försvåras av lokal tumörprogression och ibland kan patientens tillstånd göra ny intervention omöjlig. Det är därför viktigt att stentet inte bara ger en snabb och effektiv gallvägsavlastning utan också att öppetståendetiden blir så lång som möjlig.

Gallvägsavlastning utförs vanligen med ERCP-baserad teknik (endoskopisk retrograd cholangio-pankreatikografi), mer sällan där ERCP ej är möjlig via PTC (perkutan

transhepatisk cholangiografi). Vid gallvägsavlastningen används plaststent (endoprotoser) eller stent gjorda i självexpanderande metall (SEMS). Flera randomiserade studier (RCT) inklusive en egen (Söderlund et al. 2006) och metaanalyser visar tydligt att SEMS håller sig öppetstående längre och även är mer kostnadseffektiva än plaststentarna vid behandling av distal malign gallvägsstenos (Pu et al. 2015). SEMS tillverkades först i stål men nyare nitinollegeringar har visats vara bättre vilket också påvisats i en relativt nyligen publicerad studie (Söderlund et al. 2014). I början saknade SEMS täckning (uncovered, UC-SEMS) men då man ville förhindra tumörinväxt genom stentets metallnätstruktur har det utvecklats SEMS med en plastliknande film (täckta SEMS) (Isayama et al. 2004). Täckningen kan omfatta hela längden av stentet, heltäckt SEMS (fully covered, FC-SEMS) eller att ändarna 0,5-1 cm lämnas utan plastfilm, semitäckt SEMS (semicovered, SC-SEMS).

Det finns flera RCT och metaanalyser som jämför ej täckta SEMS med semitäckta. Resultaten här är divergerande där några RTC/metaanalyser visar att täckningen ger en längre öppetståendetid medan andra inte kan påvisa någon sådan fördel (Saleem et al. 2011, Almadi et al. 2013). Heltäckta SEMS har introducerats under senare år men dessa är inte jämförda med de andra SEMS-typerna i någon RCT. Ej täckta SEMS sitter lättare fast på plats men det kan bli en tumörinväxt in i stentet som gör funktionen sämre eller att det uppkommer ett totalt hinder. Täckningen av SEMS är tänkt att motverka tumörinväxt men kan medföra en risk för stentdislokation eftersom dessa inte fastnar lika bra som de otäckta. De semitäckta har en ände i gallgången utan plastfilm som gör att risken för dislokation av stentet kan minska men genom att de i likhet med ej täckta SEMS sitter fast så är ett stentbyte ofta omöjligt. I dessa fall kan nya stent placeras inne i det första som blivit ockluderat. Däremot kan heltäckta SEMS vid dysfunktion bytas ut då de inte fastnar vilket kan vara en fördel. Heltäckta SEMS kan även användas på benigna tillstånd, där man enkelt kan ta bort stentet, eller vid maligna där man vill utföra ablationsbehandling av tumören (SEMS kan inte ligga i det behandlade området, IRE eller intraluminal RF). Det är att notera att i upp till 10-15% av fallen där situationen initialt bedömts som malign visar sig patienterna så småningom ha benign sjukdom (som regel kronisk pankreatit). Stentdysfunktion kan förutom tumörinväxt och dislokation orsakas av tumörövertväxt av stentets proximala ände i gallgången, ibland även i papillnivå och av epitelhyperplasi på insidan av stentet. Andra typer av pålagringar på insidan av stent kan också orsaka flödeshinder.

Sammanfattningsvis kan således heltäckta SEMS ha ett flertal fördelar, dock utan evidens i RCTs, jämfört med partiellt täckta eller ej täckta SEMS.

Den nu aktuella studien är tänkt som en nationell multicenterstudie omfattande ett tiotal större centra i analogi med två tidigare genomförda studier. Studien är utformad som en RCT där ej täckt, semitäckt och heltäckt SEMS jämförs. Syftet med studien är att analysera risken för stentdysfunktion för respektive stenttyp. Registrering kommer att göras av frekvensen stentdysfunktion, tiden till dess att stentdysfunktion uppstår och mekanismerna bakom att stenten inte fungerar. Även patienternas överlevnadstid och komplikationer till stentbehandling kommer att analyseras.

Studien syftar till att påvisa om någon stentyp är bättre än den andra. Om det visar sig att det inte är någon skillnad i dysfunktion mellan de olika stentyperna skulle det kunna vara ett argument för att bara använda heltäckta stent eftersom de kan bytas vid ocklusion, kanske ett bättre alternativ än att som nu sätt in en ny stent (plast eller SEMS) i det gamla. Behovet av dessa reinterventioner kan tänkas öka genom att bättre palliativa onkologiska behandlingar utvecklas. Heltäckta SEMS kan tas bort och ersättas med plaststent om man avser att utföra ablationsterapi. I vissa situationer kan det vara svårt att skilja en malign förträngning från en benign och då är det speciellt lämpligt att använda ett borttagbart heltäckt SEMS. Lagerhållningen förenklas och även kostnaden reduceras om man bara behöver använda en typ av SEMS.

Studien avser palliativ behandling av distal malign gallvägsocklusion. Det kan från början ibland vara svårt att avgöra om patienten är palliativ. Även om radiologin som utförs innan gallvägsavlastningen visar att en tumör är resektabel kan patienten bedömas som inoperabel då ålder och komorbiditet sätter hinder i vägen. Om patienten sedan förbättras kliniskt eller om radiologin skulle omvärderas kan radikalt syftande operation bli aktuell. Det är dock ingen nackdel (kanske en fördel) att patienter som kan genomgå resektionskirurgi får SEMS som temporär avlastning (Cavell et al. 2013). På så sätt är det inte en nackdel om patienter i undantagsfall inkluderas som palliativa men sedan förbättras, genomgår resektion och i så fall går ur studien.

Kunskapsläget idag avseende olika stenttyper

Endoskopisk avlastning av distala maligna gallvägsstrikturer har utförts sedan länge och initialt användes plaststentar. Ett flertal studier har visat att SEMS med sin större diameter har lägre frekvens av dysfunktion och att de håller sig öppna under en längre tidsperiod. Den första RCTn jämförande dessa två stenttyper, av Davids et al. 1992 har följts av ett flertal andra studier däribland en egen, Söderlund et al. 2006. I en nyligen publicerad metaanalys, Pu et al. 2015 inkluderades 13 RCT där den senaste publicerades var från 2014 (Walter et al.). De flesta av dessa studier omfattade kring 100 patienter och i metaanalysen ingick 1133. Plaststentarnas diameter var 10F jämfört med SEMS vanligen 30F (10 mm). SEMS hade signifikant lägre frekvens dysfunktion 21,6% vs 46,8% när plaststentar användes ($p < 0,00001$) med även en längre öppetstående tid, 250 d vs 124 d ($p < 0,0001$). På samma sätt var reintventionsfrekvensen lägre 21,6% vs 56,6% ($p < 0,00001$) och patienternas överlevnadstid längre 182 d vs 150 d ($p < 0,0001$). Därtill var även kostnaden totalt sett lägre när SEMS användes. Komplikationsfrekvensen var likartad, 13,7% respektive 15,9%.

SEMS tillverkades först utan täckning av metallnätet. En nackdel med dessa ej täckta, uncovered (UC-SEMS) är att tumörvävnad kan växa igenom nätet och att stentet därmed blir ockluderat. För att motverka detta utvecklades täckta SEMS, som har en plastfilm på metallnätets utsida eller mer vanligt på insidan. Först tillverkades SEMS där denna plastfilm inte inkluderade ändarna på stentet vilka lämnades bara, semitäckta, semicovered (SC-SEMS). Efter hand introducerades även SEMS där hela stentets längd kläddes av plastfilm, heltäckt, fully covered (FC-SEMS). Det är

emellertid inte självklart att denna täckning av SEMS medför lägre frekvens av stentdysfunktion eftersom mekanismerna bakom denna är multifaktoriell. Förutom tumörinväxt igenom metallnätet kan stentets funktion blockeras genom tumörövertäckning av stentets ändar (vanligen den proximala änden) och sludge/sten kan bildas som ockluderar liksom att föda kan komma in i stentet och blockera. En annan viktig orsak till att SEMS inte fungerar är att de kan ändra läge, migrera och då vanligen stötas ut ur gallgången till tarmen, men även migrering i proximal riktning kan inträffa. Denna orsak till stentdysfunktion drabbar täckta SEMS mer än ej täckta eftersom UC-SEMS relativt snabbt fastnar i gallgångens vägg. Många studier har inte funnit någon skillnad i typiska ERCP-relaterade komplikationer, pankreatit, cholecystit eller cholangit beroende på val av olika typ av SEMS (Kullman et al. 2010, Almadi et al. 2013) men det finns studier med högre komplikationsrisk vid SC-SEMS (Lee et al. 2013).

Isayama et al. publicerade 2004 en RCT omfattande 112 patienter där man fann att frekvensen av stentdysfunktion var lägre 14% vs 38 % och öppetstående tiden längre i gruppen med SC-SEMS jämfört med UC-SEMS. Endast ett fall med stentmigrering rapporterades. Studien har dock kritiserats eftersom man använt både ERCP och PTC-baserad teknik. Ett flertal studier har genomförts där UC-SEMS och SC-SEMS jämförts där vissa enbart finns i abstractform. Telford et al. 2010 kunde inte påvisa någon skillnad i stentdysfunktion mellan grupperna, 11/61 (18%) UC-SEMS vs 20/68 (29%) SC-SEMS med en likartad längd av öppetstående. Den hittills största RCT som jämför UC-SEMS och SC-SEMS, Kullman et al. 2010 randomiserade 200 patienter i vardera armen. Stentdysfunktion uppstod i 24% respektive 23% i grupperna. Signifikant fler fall med stentmigrering inträffade bland SC-SEMS jämfört med UC-SEMS vilket är i linje med vad flertal andra studier funnit. I en kohortstudie, Lee et al. 2013 erhöll 578 patienter UC-SEMS och 171 täckta SEMS (sannolikt SC-SEMS). I den täckta gruppen uppstod obstruktion i 35% av fallen jämfört med 38% då UC-SEMS användes. Kitano et al. 2013, fann i en RCT med 120 patienter på 22 olika kliniker att UC-SEMS hade högre frekvens dysfunktion, 22/60 jämfört med 14/60 i den täckta gruppen. I en studie publicerad i Gastroenterology 2015, Walter et al. randomiserades 73 patienter till intervention med plaststent, 75 erhöll UC-SEMS och 71 behandlades med SC-SEMS. Som väntat var frekvensen dysfunktion högre i plaststentgruppen, 40% men var lika stor, 17 % i de båda SEMS-grupperna. Två andra studier Ung et al. 2013 och Yang et al. 2015 omfattande 68 respektive 103 patienter kunde inte påvisa någon skillnad mellan UC-SEMS och SC-SEMS. Förutom ovan nämnda studier finns flera ytterligare som jämför UC-SEMS och SC-SEMS där resultaten är divergerande.

I en metaanalys omfattande 5 studier med sammanlagt 781 patienter jämförs UC-SEMS och SC-SEMS, Saleem et al. 2011. Utfallsmåttet för öppetstående av stenten angavs som "viktad medeldifferens" (dagar) vilket endast kunde extraheras ur tre studier (252 patienter) och man fann då en signifikant fördel vid användande av SC-SEMS. Den största studien, Kullman et al. (400 patienter) som inte kunde påvisa någon skillnad mellan grupperna blev inte inkluderad i denna beräkning. En annan metaanalys, Almadi et al. 2013 inkluderade 1061 patienter. Andelen öppetstående stent vid 6 respektive 12 månader kunde evalueras bland 718 patienter och det gick ej att påvisa någon skillnad mellan UC-SEMS och SC-SEMS. Stentmigrering var signifikant vanligare i SC-SEMS gruppen (OR 7,13, 95% CI 2,29-22,21). Det förelåg ingen skillnad i pankreatit eller cholecystit mellan grupperna. Det konstateras en del

metodologiska skillnader och lite olika definitioner mellan studierna. Det noterades också att Isayama et al. 2004 använde ett semitäckst stent där den plastklädda delen hade porer i sig och inte är allmänt tillgänglig.

Vid ett japanskt konsensusmöte, Otaru, Hokkaido 2012, konstaterar Irisawa et al. att studier i Japan funnit skillnader mellan UC-SEMS och SC-SEMS med bättre resultat i den semitäckta gruppen men att så inte varit fallet i många europeiska och amerikanska studier. Konferensens ställningstagande var att man inte kan påvisa tydliga skillnader mellan UC-SEMS och SC-SEMS. I en reviewartikel 2013, Itoi et al. konkluderas också att det är oklart om täckningen av SEMS har någon inverkan på öppetstående av stentet. En nyligen publicerad metaanalys, Chen et al. 2016 visar inte heller någon skillnad i öppetstående, OR 0,87, 95% (CI 0,58-1,30).

Valet av material i SEMS har också varit föremål för forskning och utveckling. Från början tillverkades SEMS i stål (Wallstent®). Stål har en kraftig radial kraft vilket är bra för att kunna expandera i en striktur. Den även stora axiala kraften gör att stål-SEMS vill räta ut sig och därmed kan risken för att migrera öka. Det är även tänkbart att stentets proximala ände bäddar in sig i gallgångens vägg när stentet rätar ut sig för mycket och därmed inte följer gallgångens från början mer kurverade förlopp. Man utvecklade därför SEMS tillverkade i legeringar med nitinol. Detta material gör SEMS mer flexibla, böjliga och de skulle lättare kunna anpassa sig till gallgångens förlopp, men med en radial kraft jämförbar med stål-SEMS. I en studie av Isayama et al. 2012 jämfördes 138 historiska kontroller vilka erhöll stål-SC-SEMS med 141 patienter som fick nitinol-SC-SEMS. Man fann här längre öppetståendetid men ej skillnad i andel SEMS som ockluderat. I en mindre kohortstudie påvisade Luigiano et al. 2012 lägre frekvens stentockklusion när nitinol-SEMS användes men stål-SEMS hade en liknande öppetståendetid. I en egen studie, Söderlund et al. 2014 randomiserades 400 patienter till behandling med stål SC-SEMS eller SC-SEMS i nitinollegering. Stentdysfunktion var vanligare i stålgruppen än i gruppen där nitinol användes, 30 respektive 14 fall ($p < 0,01$). Även öppetståendetiden var längre.

Det finns endast ett fåtal studier med FC-SEMS. Gardner et al. publicerade 2016 en RCT omfattande 54 patienter med pankreascancer som inför neoadjuvant terapi erhöll stent. Man jämförde FC-SEMS, UC-SEMS och plaststent. Öppetståendetiden var längre vid användande av FC-SEMS, men det förelåg inte någon signifikant skillnad i frekvensen av stentdysfunktion, 25%, 35% och 52%. Studiens storlek torde här ha betydelse. Song et al. redovisar samma år en RCT där 86 patienter randomiserades till FC-SEMS eller plaststent inför planerad radikal kirurgi av pankreascancer. Reinterventionsfrekvensen var likartad, 14,0% respektive 16,3%. Andelen kirurgirelaterade komplikationer skiljde sig inte åt, 40,0% respektive 43,6%. En fördel med FC-SEMS är att de kan tas bort, sålunda har de kommit att användas även vid benign gallgångsstenos. Saxena et al. 2015 redovisar 123 patienter i en amerikansk multicenterstudie. Regress av stenosen uppnåddes i 81% av fallen. Recidiv av stenosen uppstod hos 5 patienter och 3 blev opererade pga refraktära strikturer.

Således föreligger motsägelsefulla data när UC-SEMS jämförs med SC-SEMS, några studier visar att täckning ger bättre resultat medan andra inte kan påvisa skillnader. FC-SEMS är studerade endast i en begränsad omfattning och det är därför angeläget att i en stor RCT jämföra de tre stenttyperna mot varandra.

Mål

Studien innebär att patienter med distal, malign, kurativt inoperabel tumör (lokalt avancerad/metastaserad/ålder/komorbiditet) som orsakar obstruktionsikterus avlastas i gallvägarna med metallstent. Patienterna informeras muntligt, skriftligt och undertecknar en samtyckesblankett. Därefter sker randomisering till ej täckt metallstent (UC-SEMS), semitäckt (SC-SEMS) eller heltäckt (FC-SEMS) insatta i samband med ERCP i en prospektiv RCT.

Målsättningen är att ta reda på vilket metallstent som är bäst avseende stentens funktion, frekvens stentdysfunktion och öppetståendeid (primary outcome). Mekanismerna bakom stentdysfunktionen kommer också att belysas. Även frekvens och typer av komplikationer samt patienternas överlevnadstid registreras. Studien kommer också att analysera om någon av stenttyperna är tekniskt lättare att placera.

Metod/Utförande

Studien är en trearmad randomiserad svensk multicenterstudie där 450 patienter skall inkluderas. Powerberäkningen visar att man vid denna typ av trearmad studie kan detektera en skillnad på 14 % med en power på 80%, $\alpha=0,05$ om 150 patienter inkluderas i varje grupp. En mindre skillnad bedöms inte klinisk intressant. Inklusionstiden beräknas till ca 3 år. Inklusiv Uppsala akademiska sjukhus deltar 11 sjukhus varav 7 är universitetssjukhus. Uppföljningstiden är 12 månader.

Deltagande sjukhus är: Akademiska sjukhuset i Uppsala, Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, Universitetssjukhuset i Linköping, Skånes Universitetssjukhus i Lund, Skånes Universitetssjukhus i Malmö, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, Universitetssjukhuset i Umeå, Södersjukhuset i Stockholm, Danderyds sjukhus i Stockholm, Capio S:t Görans sjukhus i Stockholm, Västmanlands sjukhus i Västerås.

Inklusion

- 1) Stasikterus (Bilirubin $> 50 \mu\text{mol/L}$) handläggs initialt (innan ERCP) enligt respektive kliniks vanliga rutiner, vilket innebär provtagning (leverstatus), ultraljudsundersökning och/eller CT av buken. Ger dessa undersökningar, tillsammans med annan tillgänglig information (KLINISKA OCH ANAMNESTISKA DATA), misstanke om att patienten har en tumör som obstruerar gallvägarna, görs ERCP.
- 2) ERCP skall visa typiskt röntgenologiskt utseende som vid distal (minst 2 cm nedom hilus) malign striktur.
- 3) Patienten Efter utredning inte befunnits lämplig för kurativ kirurgi, avancerat tumörstadium (ej heller kandidat för downstaging) eller patientens ålder/komorbiditet. OM vid tidpunkten för ERCP, sådan utredning inte hunnit fullföljas, är det tillåtet att temporärt lägga en plaststent. Efter fullföljd utredning, om patienten funnits kurativt inoperabel, (<1 månad) kan patienten randomiseras och plaststenten bytas till en metallstent i studien. Utredningen

kan omfatta såväl diagnostisk laparoskopi som laparotomi, men operativ gallvägsshunt eller resektionskirurgi är förstås inte tillåtet.

- 4) Patientinformation Studien är godkänd av regionala etiska komitten vid Uppsala universitet som en multicenterstudie och gäller för samtliga deltagande sjukhus. Muntlig och skriftlig information skall ges i förväg till tänkbara kandidater för studien. Medgivandet skrivs under på en samtyckesblankett och dokumenteras även i journalen. Detta kan närsomhelst under studiens gång tas tillbaka utan att detta skall påverka den medicinska behandlingen. Vill patienten ej delta så handläggs han/hon efter klinikens sedvanliga rutiner.
- 5) Randomisering Vill patienten delta i studien så sker randomisering under ERCP-proceduren när gallvägarna har kanylerats med ledaren på plats förbi tumörstrikturen och alla inklusionskriterier är uppfyllda, men inga exklusionskriterier föreligger. Patienten randomiseras till antingen ej täckt SEMS, semitäckt SEMS eller heltäckt SEMS med tekniken ogenomskinliga förseglade kuvert, innehållande ett randomiseringsnummer från en slumptabell knutet till respektive typ av stent. Randomiseringen följs omedelbart av stentinläggning. Diametern på metallstenten skall vara 10 mm, men längden avgör ERCP-stenten i varje enskilt fall, 6 eller 8 cm långa. Skarvning av stent är ej tillåtet. Sfinkterotomi behöver inte utföras rutinmässigt, endoskopisten avgör själv. I CRF dokumenteras åtgärd: sfinkterotomi, precut + sfinkterotomi, precut eller ej sfinkterotomi. Förutom eventuell endokarditprofylax så ges antibiotikaprofylax enligt lokalt gällande rutin liksom även supp med antiflogistika som profylax mot post-ERCP pankreatit.

Inklusionskriterier (skall uppfylla samtliga kriterier)

1. Patienten ≥ 20 år.
2. Stenos belägen minst 2 cm nedom konfluens, med typiskt malignt utseende vid ERCP. Anamnestiska och kliniska data i överensstämmelse med malign gallgångsstraktur.
3. S – Bilirubin $> 50 \mu\text{mol/L}$
4. Radikalkirurgi eller downstaging sannolikt ej möjlig (temporär stentning med plaststent kan utföras och patienten randomiseras senare om byte till metallstent sker inom 4 veckor). Ålder/komorbiditet omöjliggör resektionskirurgi.
5. Patienten erhållit muntlig och skriftlig information och accepterat att delta.
6. Ultraljud och/eller CT buk utförd.

Exklusionskriterier (inget av dessa får förekomma)

OBS "blå lapp" MÅSTE ifyllas på alla som övervägts att inkluderas i studien, men där exklusionskriterier finns eller inklusionskriterier saknas. Vi måste ha bra kontroll på "bortfallet".

1. Informerat samtycke ej erhållits eller nekats.
2. Signifikanta intrahepatiska stenoser orsakade av metastaser som ger avstängning intrahepatiskt. Hilusbelägen tumör (Klatskincancer) eller maligniteter som sträcker sig upp en kortare sträcka än 2 cm från hilus.
3. Patienten kommer sannolikt att bli föremål för radikalkirurgi eller downstaging (se möjligheten av temporär plaststentning <1 mån inom tiden för utredning)
4. Misstanke på benign gallgångsobstruktion - mer utredning.
5. Av anatomiska skäl ej möjligt att göra ERCP, t ex tidigare operation eller canceröverväxt på t ex duodenum. OM stentläggning misslyckas vid första ERCP-tillfället, är nytt försök inom 1 vecka tillåtet, liksom PTC-rendez-vous.
- 6.

Potentiella kandidater för studien informeras muntligen och skriftligen. En samtyckesblankett skrivs under av patienten som sedan kan randomiseras i samband med ERCPn när ledaren är på plats förbi den maligna stenosen. Patientens randomiseringsnummer, namn och personnummer ifylles på sidan 1 i CRF och faxas till den centrala forskningssjukköterskan direkt efter att randomisering skett. Där registreras om patienten randomiserats till ej täckt SEMS, semitäckt eller heltäckt SEMS. Vidare ifylles uppgifter om vad den preoperativa ultraljudsundersökningen och/eller CT visat, ffa om fjärrmetastasering föreligger. Även uppgifter om eventuell pågående antikoagulantibehandling noteras. Dessutom registreras om det i sjukhistorien föreligger uppgifter angående någon känd leversjukdom eller annan malignitet. Leverstatus inklusive PK-INR taget innan ERCP ifylles samt uppgifter om antibiotikabehandling givits i samband med ERCP. Det noteras också om supp med antiflogistika givits.

Uppgifter om fynd och åtgärder vid ERCP ifylles också i CRF. Eventuella komplikationer relaterat till ERCP registreras och senast 2 veckor efter ERCP med stentläggning faxas rosa lapp angående detta till forskningssjukköterskan. DEFINITION: KOMPLIKATIONER till ERC/Rx antas bli noterat vid det primära vårdtillfället, eller ≤ 2 veckor (Cotton et al. 2009). "Stent failure" inom 2 veckor från ERC/Rx räknas även som komplikation (t ex för kort stent, dåligt placerad etc) till ingreppet och noteras på "rosa lapp" (liksom alla oväntade händelser).

Delen i CRF om ytterligare utredning och eventuella åtgärder ifylles löpande under studiens gång. Deltagandet i studien ändrar inte vilka vidare åtgärder som skall erbjudas patienten, utan detta följer sedan tidigare vedertagna utrednings- och behandlingsprinciper på respektive sjukhus. Således inget krav på att patienten t.ex. måste genomgå finnålspunktion för cytologi. Det noteras även om patienten remitterats till/fått onkologisk behandling. CT buk bör utföras innan ERCP men kan även utföras efteråt. Om det däremot finns ett fullgott ultraljudssvar (helst då med i.v. kontrast) som kan ge en säker diagnos och uppgifter om eventuell (fjärr)metastasering så är inte CT buk obligat.

Endpoint av follow-up - 12 månader - är när/om:

1. Patienten följts >12 månader med fungerande stent.
2. Patienten avlider med fungerande stent <12 månader.
3. Patienten radikalopereras eller genomgår gallavlastande operation (GE eller duodenalstent ej skäl till exklusion).
4. Stentdysfunktion som leder till åtgärd, t.ex. ny endoskopisk stentning eller PTC="OBJEKTIV/BEVISAD FAILURE".
5. Stentdysfunktion (ikterus, cholangit etc) men där någon ny intervention ej utförs, "KLINISKT FAILURE" är också endpoint.
6. Patienten avböjer vidare uppföljning.

CRF faxas till den centrala forskningssjuksköterskan när patienten nått endpoint i studien.

ROSA LAPP fylls i o faxas vid alla extraordinära händelser, vilket är 3-5 ovan, om någon komplikation till ERC/stentinjäsning eller till själva stenten inträffar. OVÄNTAD HÄNDELSE (adverse event) = rosa lapp faxas.

Uppföljning

Uppföljning sker efter 1 månad med provtagning och återbesök (om möjligt, patientens tillstånd tillåter). Om patienten efter 1 månad inte kan komma på återbesök så eftersträvas att blodprovstagning sker där patienten då vårdas (CRF sida 9). Sista sidan i CRF (sida 10) är den uppföljningsblankett som ifylles MÅNATLIGEN, OCH SISTA GÅNGEN 12 mån efter inklusion (max uppföljningstid), eller vid varje nytt vårdtillfälle. Uppföljning går till så att behandlingsansvarig läkare (ERCPisten som inkluderat), eller *studieansvarig sjuksköterska på respektive sjukhus*, tar kontakt (ringer) med patienten, dennes anhöriga eller annan för patienten vårdansvarig, t.ex. distriktsjuksköterska eller sjukhusansluten hemsjukvård. Fokus ligger på tre frågor, se sidan 10 i CRF. Dessa frågor gäller om det föreligger nydebuterad ikterus, klåda eller temperaturopppar/slängande feber. Patienten, anhöriga och vårdansvariga informeras om vad som kan vara tecken på stentdysfunktion och uppmanas då aktivt kontakta kliniken/studieansvariga. Så snart misstanke om stentdysfunktion uppstår tas blodprover och ERCP bör utföras, så att "objektivt failure" kan diagnostiseras (ERCP-intervention), rosa lapp fylls i/faxas.

"Klinisk failure" diagnosticeras i de fall ERCP av olika skäl (tex patientens AT inte tillåter) inte kan utföras, men kliniska (ev lab-mässiga) tecken finns. (rosa lapp). Frågor som gäller symtom som kan betyda stentdysfunktion besvaras enligt sista sidan i CRF, samt att blodprov på leverfunktionen utföres om möjligt i de fall när någon av dessa tre frågor tyder på stentdysfunktion. Uppföljningen behöver inte kräva något återbesök på sjukhus. Samtliga patienter följs under 12 månader, fram till endpoint. Överlevnadstiden noteras för alla patienter även om endpoints: "lever >12 månader med fungerande stent", "objektiv/klinisk failure", "kurativ

operation/gallavlastning” eller ”nekat fortsatt deltagande” inträffat, men man behöver inte ringa dessa patienter månatligen.

Sista sidan i protokollet faxas till forskningssjuksköterskan efter varje uppföljning eller nytt vårdtillfälle.

OM IGEN PÅNGTERAS VIKTEN AV ATT PATIENTER SOM ÄR IKTERISKA OCH GÖR ERCP MEN INTE INKLUDERAS (tex hilushinder osv) NOTERAS PÅ BLÅ LAPP O FAXAS, SÅ VI VET VÅRT BORTFALL (även de patienter som genomgår PTC).

VIKTIGT OCKSÅ ATT ROSA LAPP ANVÄNDES VID EXTRAORDINÄRA HÄNDELSER, SE OVAN.

Forskningssköterskan kommer att göra besök och annan uppföljning på deltagande kliniker, efterhöra om problem uppstår och säkerställa att allt fungerar.

Betydelse

Studien är planerad som en nationell multicenterstudie omfattande ett tiotal större centra i analogi med två tidigare genomförda studier. Studien är utformad som en RCT där ej täckt, semitäckt och heltäckt SEMS jämförs. Syftet med studien är att analysera risken för stentdysfunktion för respektive stenttyp. Registrering kommer att göras av frekvensen stentdysfunktion, tiden till dess att stentdysfunktion uppstår (primary outcome) och mekanismerna bakom att stenten inte fungerar. Även patienternas överlevnadstid och komplikationer till stentbehandling kommer att analyseras. Det kommer även att värderas om någon stenttyp är lättare att placera.

Studien syftar till att påvisa om någon stenttyp är bättre än den andra. Om det visar sig att det inte är någon skillnad i dysfunktion mellan de olika stenttyperna skulle det kunna vara ett argument för att bara använda heltäckta stent eftersom de kan bytas vid ocklusion, kanske ett bättre alternativ än att som nu sätta en ny stent (plast eller SEMS) inne i det gamla. Behovet av dessa reinterventioner kan tänkas öka genom att bättre palliativa onkologiska behandlingar utvecklas. Heltäckta SEMS kan tas bort och ersättas med plaststent om man avser att utföra ablationsterapi. I vissa situationer kan det vara svårt att skilja en malign förträngning från en benign och då är det speciellt lämpligt att använda ett borttagbart, heltäckt SEMS. Lagerhållningen förenklas och även kostnaden reduceras om man bara behöver använda en typ av SEMS.

Pärmar och blanketter som behövs på deltagande centra

Pärmar

Inklusionspärm

Innehåller en lista på alla patienter som inkluderats (*inklusionstabell*) och exkluderats (*exklusionstabell*). *Blå lapp* sparas här.

Studiepärm

Här sparas alla blanketter angående de inkluderade patienterna, fall efter fall i enlighet med inklusionslistan. Här sparas *patientloggen*, *samtyckesblankett*, *CRF* och *rosa lapp/lappar*. Vartefter patientantalet ökar fylls det på med nya studiepärmar

Blanketter

Alla blanketter och data sparas i en *inklusions* eller *studiepärm* på det centra som inkluderar patienten.

Inklusionstabell/exklusionstabell

Sparas i *inklusionspärmen*.

Patientlogg

Denna blankett, en för varje patient, sparas i *studiepärmen*, här dokumenteras randomiseringstillhörighet, randomiseringsnummer, personnummer/namn, kontaktuppgifter, studiesköterska och datum för den månatliga uppföljningen.

Patientinformation

Dokumentation att patienten erhållit muntlig och skriftlig information. *Behålles av patienten*.

Samtyckesblankett

Här skriver patienten under och accepterar att delta i studien. Sparas i *studiepärmen*.

CRF

CRF innehåller alla relevanta data om patienten och flödet genom studien. CRF sparas i *studiepärmen*.

Sida 1, ifylles vid inklusionen och faxas då till centrala studiesköterskan.

Sida 2, behöver ej faxas.

Sida 3-8, faxas när patienten når endpoint, går ur studien.

Sida 9, faxas efter 1 månad, återbesök med provtagning eftersträvas.

Sida 10, faxas efter månad 2-12, provtagning vid behov, ligger till grund för att bedöma om "failure" föreligger. Om patienten tas in för ERCP/intervention rör det sig om "bevisat/objektivt failure" annars klassificeras det som "klinisk failure".

Kopiera denna sida så att den kan användas vid alla tillfällen som behövs.

Rosa lapp

Denna blankett ifylles vid oväntad händelse, komplikation, stentfailure. Blanketten faxas och sparas i *studiepärmen*.

Blå lapp

Patienter som inkommer med ikterus och genomgår ERCP/PTC men inte inkluderas (t ex hilushinder, vill ej/kan ej randomiseras) noteras på blå lapp som också faxas till den centrala studiesköterskan så att bortfallet kan dokumenteras. Blå lapp sparas i *inklusionspärmen* med förteckning av inkluderade och exkluderade patienter.

Referenser

Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: A metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 27-37.

Cancer incidence in Sweden 2014.

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-12-26>

Cavell LK, Allen PY, Vinoya C, Eaton AA, Genen M, Gerdes H, Mendelsohn RB, D'Angelica MI, Kingham TP, Feny Y, DeMatteo R, Jarnagin WR, Kurz RC, Schattner MA. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1168-73.

Chen M-Y, Lin J-W, Zhu H-P, Zhang B, Jiang G-Y, Yan P-J, Cai X-J. Covered stents versus uncovered stents for unresectable malignant biliary strictures. A meta-analysis. *BioMed Research International* 2016: in press.

Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 80-8.

Dauids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-92.

Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, Ripple GH, Rockacy MJ, Levenick JM, Smith KD, Colacchio TA, Barth RJ, Zaki BI, Tsapakos MJ, Gordon SR. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 460-6.

Irisawa A, Katanuma A, Itoi T. Otaru consensus on biliary stenting for unresectable distal malignant biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl. 2): 52-7.

Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729-34.

Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I, Nakai Y, Kawakami H, Yasuda I, Maguchi H, Ryozaawa S, Hanada K, Hasebe O, Ito K, Kawamoto H, Mochizuki H, Igarashi Y, Irisawa A, Sasaki T, Togawa O, Hara T, Kamada H, Toda N, Kogure H. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction. The WATCH study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 84-92.

Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tonuzuka R, Ishii K. Current status and issues regarding biliary stenting in unresectable biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl. 2): 63-70.

Kim HS, Lee DK, Kim HG, Park JJ, Park SH, Kim JH, Yoo BM, Roe IH, Moon YS, Myung SJ. Features of malignant biliary obstruction affecting the patency of metallic stents: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 359-65.

Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, Nishiyama O, Uehara H, Mitoro A, Sanuki T, Takoaka M, Koshitani T, Arisaka Y, Shiba M, Hoki N, Sato H, Sasaki Y, Sato M, Hasagawa K, Kawabata H, Okabe Y, Mukai H. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: A randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1713-22.

Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, Linder S, Sandström P, Lindhoff-Larsson A, Toth E, Lindell G, Jonas E, Freedman J, Ljungman M, Rudberg C, Ohlin B, Zackarias R, Leijonmarck C-E, Teder K, Ringman A, Persson G, Gözen M, Eriksson O. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-23.

Lee JH, Krishna SG, Singh A, Ladha HS, Slack RS, Ramireddy S, Raju GS, Davila M, Ross WA. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 312-24.

Linder S, Boström L, Nilsson B. Pancreatic cancer in Sweden 1980 – 2000: A population-based study of hospitalized patients concerning time trends in curative surgery and other interventional therapies. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 672-8.

Linder S, Boström L, Nilsson B. Incidence and survival of pancreatic carcinoma in Sweden 1980 – 2000. A population based study of 16,758 patients with special reference to different therapies. *EJSO* 2007; 33: 616-22.

Luigiano C, Ferrara F, Cennamo V, Fabbri C, Bassi M, Gherzi S, Consolo P, Morace C, Polifemo AM, Billi P, Ceroni L, Alibrandi A, D'Imperio N. A comparison of uncovered metal stents for the palliation of patients with malignant biliary obstruction: nitinol vs. stainless steel. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 128-33.

Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19; (2): CD004200.

Pu LZ, Hourneaux de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonca EQ, Kondo A, Luz GO, Furuya Junior CK, de Almeida Artifon EL. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13374-85.

Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321-7.

Saxena P, Diehl DL, Kumbhari V, Shieh F, Buscaglia JM, Sze W, Kapoor S, Komanduri S, Nasr J, Shin EJ, Singh V, Lennon AM, Kalloo AN, Hashab MA. A US multicenter study of safety and efficacy of fully covered self-expandable metallic stents in benign extrahepatic biliary strictures. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3442-8.

Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, Oh DW, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim M-H, Kim SC, Kim CN, Yun SC. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 814-21.

Söderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986-95.

Söderlund C, Linder S, Bergenzaun PE, Grape T, Hakansson HO, Kilander A, Lindell G, Ljungman M, Ohlin B, Nielsen J, Rudberg C, Stotzer PO, Svartholm E, Toth E, Frozanpor F. Nitinol versus steel partially covered self-expandable metal stent for malignant distal biliary obstruction: a randomized trial. *Endoscopy* 2014 Nov; 46: 941-8

Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Poneros JM, Bounds BC, Kelsey PB, Schapiro RH, Huang CS, Lichtenstein DR, Jacobson BC, Saltzman JR, Thompson CC, Forcione DG, Gostout CJ, Brugge WR. A randomized trial comparing uncovered and partially covered selfexpandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-14.

Ung K-A, Stotzer P-O, Nilsson Å, Gustavsson M-L, Johnsson E. Covered and uncovered self-expandable metallic Hanarostents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 459-65.

Walter D, Van Boeckel PG, Groenen M. Metal stent placement is cost-effective for palliation of malignant common bile duct obstruction: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (Suppl 1): 5.

Walter D, van Boeckel PGA, Groenen MJ, Weusten BLAM, Witteman BJ, Tan G, Brink MA, Nicolai J, Tan AC, Alderliesten J, Venneman NG, Laleman W, Jansen JM, Bodelier A, Wolters FL, van der Waaij LA, Breumelhof R, Peters FTM, Scheffer RCH, Leenders M, Hirdes MMC, Steyerberg EW, Vleggaar FP, Siersema PD. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 130-8.

Yang MJ, Kim JH, Yoo BM, Hwang JC, Yoo JH, Lee KS, Kang JK, Kim SS, Lim SG, Shin SJ, Cheong JY, Lee KM, Lee KJ, Cho SW. Partially covered versus uncovered self-expandable nitinol stents with anti-migration properties for the palliation of malignant distal biliary obstruction: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1490-9.

