Carlos Tortosa Valiente
Dr. med.

Percutaneous transhepatic or endoscopic ultrasound-guided biliary drainage in malignant distal bile duct obstruction using a self-expanding metal stent: prospective European multicentre trial (PUMa trial)

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Jochen Rudi

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist bis heute die Methode der ersten Wahl zur Behandlung der malignen extrahepatischen distalen Gallengangsobstruktion. Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) war lange Zeit die Methode der zweiten Wahl und wurde nur dann angewendet, wenn die ERCP aus anatomischen Gründen nicht durchführbar oder nicht erfolgreich war. Das hat sich mit der Entwicklung der endosonographisch gesteuerten Cholangiodrainage (EUCD) geändert, die als Alternative zur PTCD eingesetzt werden kann.

Einige Studien, welche die Methode der PTCD mit der EUCD verglichen haben, sowie die zusammengefasst in einer kürzlich publizierten Metaanalyse waren zum Schluss gekommen, dass die EUCD einen größeren klinischen Erfolg und eine geringere Komplikationsrate aufweist als die PTCD. Damit schien die PTCD bei der distalen extrahepatischen Gallengangsstenose nur noch die dritte und letzte Wahl bei der malignen extrahepatischen distalen Gallengangsobstruktion. Die genannten Studien haben jedoch einige Mängel aufgewiesen im Hinblick auf Studiendesign (überwiegend retrospektiv), Stichprobengröße, selektiver Berücksichtigung von nur einer EUCD-Methode und fehlender Berücksichtigung von verbesserter PTCD-Technik.

Die in dieser Promotionsschrift behandelte, prospektive Multicenterstudie zum Vergleich der PTCD mit der EUCD bei der distalen, extrahepatischen, malignen Gallengangstenose mit jeweils primärer Implantation eines Metallstents (PUMa-Studie) sollte beide Methoden nach aktuellen Standards und mit solidem wissenschaftlichem Konzept vergleichen. Trotz einer unerwartet langsamen Rekrutierung aus 16 Zentren in zwei europäischen Ländern konnten bis zum Jahr 2022 insgesamt 100 von 212 kalkulierten Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Basis der vorliegenden Arbeit ist eine Interimsanalyse dieser 100 Patienten, die eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit von PTCD und EUCD bei der Behandlung der malignen distalen Gallengangsobstruktion mit selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) zum Ziel hat. In die nicht-randomisierte, kontrollierte, klinische, prospektive, multizentrische, internationale Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 36 Patienten in die PTCD-Gruppe und 64 Patienten in die EUCD-Gruppe aus Spanien und Deutschland eingeschlossen.

Die Charakteristika beider Gruppen waren vergleichbar, es ergab sich lediglich einen statistisch signifikanten Unterschied in der Körpergröße ($p=0.004$), mit höheren Patienten in der PTCD-

Gruppe. Ein größeres Alter (p=0.038) und Menge von biliodigestiven Anastomosen (p=0.033), als Ursache für eine fehlgeschlagene oder nicht erfolgreiche ERCP, zeigten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede, die beide in der EUCD-Population beobachtet wurden. Das Pankreaskarzinom war die häufigste Krankheitsursache der Gallenwegobstruktion (54%).

In der EUCD-Gruppe wurden die Stents am häufigsten mittels EUS-geführte Choledochusdrainage (EUS-CDS) (45.2%) eingesetzt, gefolgt von der EUS-geführte transhepatische Drainage (EUS-HGS) (40.3%) und EUS-geführte antegrade transpapilläre biliäre Drainage (EUS-AGS) (14.5%). Die Untersuchungsdauer war signifikant länger bei der PTCD als bei der EUCD (p=0.039).

Sowohl der technische als auch der klinische Erfolg der Intervention zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Ebenfalls waren die Komplikationsraten und der Schmerzscore in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war jedoch bei den Patienten mit PTCD (11.4 Tage) länger als bei den Patienten mit EUCD (7.6 Tage) (p<0.001). Es wird vermutet, dass dies aufgrund der statistisch signifikante erhöhte Re-Intervention Rate in der PTCD-Gruppe zurückzuführen ist (p=0.008). Etwa ein Viertel der Patienten haben in beiden Gruppen im Follow-up von 6 Monaten eine medikamentöse Therapie ihrer onkologischen Grunderkrankung erhalten. Nach 6 Monaten waren in beiden Gruppen nur noch ein Viertel der Patienten (26.6%) am Leben. Über 90% (92.1%) dieser Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung waren im Verlauf an ihrer Grunderkrankung verstorben.

Diese Zwischenanalyse liefert Belege für die Nichtunterlegenheit der PTCD gegenüber der EUCD sowohl in Bezug auf den technischen als auch den klinischen Erfolg. Außerdem wurden im Gegensatz zu früheren Studien keine Nachteile wie höhere Komplikationsraten oder eine Zunahme der Schmerzen nach dem Eingriff beobachtet. Für Patienten ist es ratsam, sich dem Verfahren zu unterziehen, das der Spezialisierung der behandelnden Einrichtung entspricht, da beide Optionen vergleichbare Langzeitergebnisse von hoher Qualität liefern. Die PUMa-Studie legt einen potenziellen Grundstein für künftige Forschungen zu PTCD und/oder EUCD. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu bewerten, da die Studie noch nicht vollständig rekrutiert ist (n=212) und eine endgültige Analyse wie auch Subgruppenanalysen erst nach Abschluss der Studie möglich sein werden.

Um auf den möglichen Bias dieser Studie aufzubauen, könnten künftige Studien die folgenden Aspekte berücksichtigen. Im Bereich des klinischen Erfolgs bleibt das Fehlen standardisierter Definitionen und eines Konsenses über die geeigneten Werte eine Herausforderung. Aktuelle Studien wie die PanthR-Studie befassen sich bereits mit diesem Thema. Darüber hinaus sollten in Zukunft qualitätsgesicherte Ausbildungsprogramme für PTCD und EUCD sowie akkreditierte Zertifizierungen eingeführt werden, um Verzerrungen in Vergleichsstudien zu verringern und eine gerechte Patientenversorgung in verschiedenen Zentren zu gewährleisten. Schließlich wird das Problem der unzureichenden Randomisierung durch die Entstehung von medizinischen Zentren, die nun beide Verfahren als Behandlungsoptionen anbieten, wirksam angegangen. Dies eröffnet auch neue Möglichkeiten zur Verbesserung künftiger vergleichender Studien.