

Terapija matičnim stanicama – novi pristup u liječenju kompleksnih perianalnih fistula kod Crohnove bolesti

Mario Zovak

Klinika za kirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

SAŽETAK Liječenje kompleksne perianalne Crohnove bolesti temelji se na kombinaciji medikamentne terapije i kirurških postupaka. Mezenhimalne matične stanice (MMS) heterogena su skupina matičnih stanica odraslih ljudi s multipotentnom sposobnošću diferencijacije u brojna zrela tkiva kao što su kost, mišić, hrskavica i brojna druga. Osobine MMS-a mogu biti posebno relevantne u kontekstu perianalnih fistula kod Crohnove bolesti s obzirom na patogenezu formiranja fistula, koja uključuje aktivnost limfocita i dendritičnih stanica. Klinička učinkovitost i sigurnost lokalne primjene ekspanziranih ljudskih alogenih mezenhimalnih matičnih stanica ekstrahiranih iz adipoznoga tkiva (eASC) pod nazivom darvadstrocel, procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju u kojemu se potvrdila učinkovitost i sigurnost darvadstrocela u liječenju kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću (ADMIRE CD–ispitivanje). Rezultati ADMIRE CD–ispitivanja pokazali su da lokalna primjena darvadstrocela poboljšava zatvaranje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću. Terapija može biti osobito korisna u bolesnika s aktivnim perianalnim fistulama s blagom luminalnom bolešću ili bez nje. Liječenje ima lokalizirani učinak i pokazalo se sigurnim.

KLJUČNE RIJEČI Crohnova bolest; darvadstrocel; ekspanzirane ljudske alogene mezenhimalne matične stanice (eASC); kompleksne perianalne fistule; mezenhimalne matične stanice

Incidencija perianalnog oblika Crohnove bolesti varira od 21 do 23% i u stalnom je porastu. Prevalencija perianalnih fistula u uskoj je vezi s lokalizacijom i stupnjem proširenosti Crohnove bolesti tako da iznosi od 12%, u terminalnom ileumu, do 92% u koloničnom obliku bolesti koja zahvaća i rektum.¹

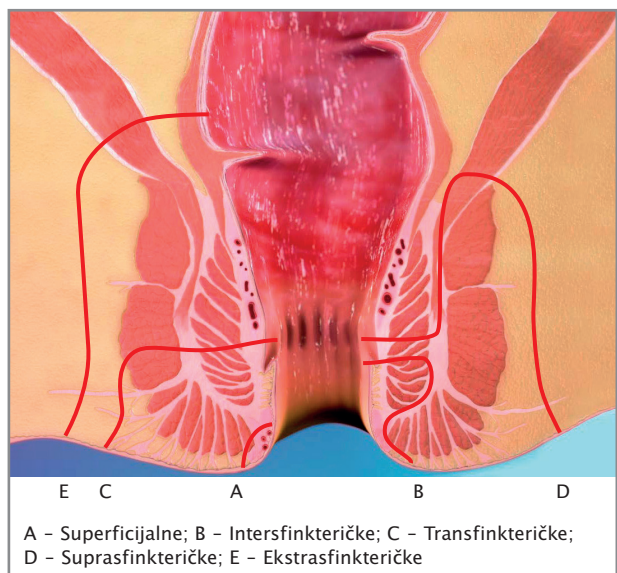
Smatra se da je kumulativni rizik za razvoj fistule u bolesnika s Crohnovom bolešću 33 do 50% nakon 10 do 20 godina trajanja bolesti.² Najčešće su perianalne fistule, a najveći rizik za njihovu pojavu jest zahvaćenost kolona upalom i mlađa dob bolesnika pri pojavi bolesti. Glavni su simptomi bol koja je povezana s perianalnom oteklinom i vrućicom u slučaju formiranja apscesa te drenaža gnoja, stolice ili krvi kroz otvor na koži.³⁻⁴

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Dijagnostički pristup uključuje klinički pregled u općoj anesteziji, magnetnu rezonanciju (MR) rektuma i zdjelice, endoskopski ultrazvuk te endoskopsku evaluaciju sluznice rektuma jer nalaz popratnoga proktitisa bitno utječe na terapijsku strategiju.^{1,5} U planiranju strategije liječenja bolesnika ključno je locirati ishodište fistule, uz utvrđivanje anatomskih odnosa.

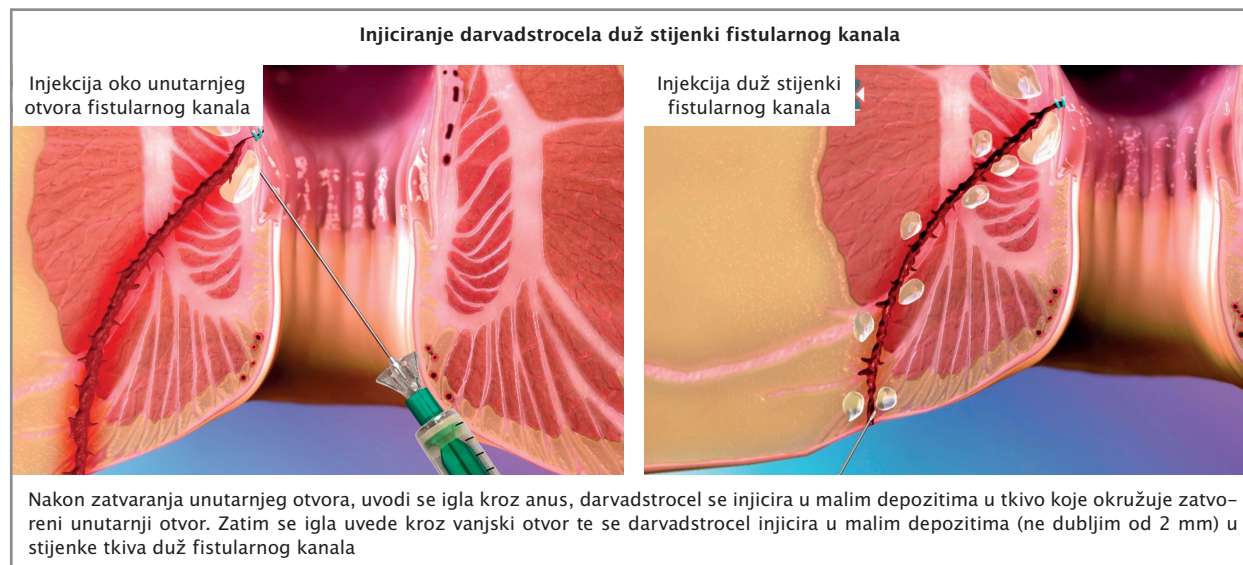
Prema Parks, perianalne se fistule dijele na jednostavne i kompleksne (slika 1). Jednostavne, asimptomatske fistule ne zahtijevaju specijalnu terapiju, dok liječenje

SLIKA 1. Parksova klasifikacija perianalnih fistula



Izvor: Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg. 1976 Jan;63(1):1-12.

SLIKA 2. Lokalna intralezijaska injekcija darvadstrocela



Izvor: Georgiev-Hristov T, Guadalajara H, Herreros MD, et al. A Step-By-Step Surgical Protocol for the Treatment of Perianal Fistula with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *J Gastrointest Surg.* 2018 Nov;22(11):2003-12.

kompleksnih fistula u pravilu zahtijeva tim ekspertnih gastroenterologa i kirurga-proktologa.^{6,7} U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža (postavljanje setona, fistulotomija/fistulektomija) s obzirom na to da nedrenirani perianalni apsces može dovesti do inkompeticije analnog sfinktera.

Kompleksna perianalna bolest liječi se antibioticima i azatioprinom kao prvom terapijskom linijom u kombinaciji s kirurškim postavljanjem setonske drenaže. Terapija održavanja perianalne bolesti uključuje azatioprin i anti-TNF lijekove sa setonskom drenažom u trajanju od najmanje godinu dana, no najčešće je potrebna dugotrajnija terapija. Ako bolesnici ne odgovore na svu dostupnu terapiju, indicirana je kirurška terapija (divertirajuća stoma, prokterektomija).^{1,5,7-9}

LIJEČENJE MEZENHIMALNIM MATIČNIM STANICAMA

Mezenhimalne matične stanice (MMS) heterogena su skupina matičnih stanica odraslih ljudi s multipotentnom sposobnošću diferencijacije u brojna zrela tkiva kao što su kost, mišić, hrskavica i brojna druga. Iako su prvotno izolirane iz koštane srži, do danas je dokazana prisutnost MMS-a u brojnim tkivima kao što su masno tkivo, placenta i fetus. MMS posjeduju imunomodulacijska svojstva jer suzbijaju aktivaciju i proliferaciju T-stanica, diferencijaciju i dozrijevanje dendritičnih stanica te proliferaciju B-stanica.¹⁰ Osobine MMS-a mogu biti posebno relevantne u kontekstu perianalnih fistula kod Crohnove bolesti s obzirom na patogenezu formiranja fistula koja uključuje aktivnost limfocita i dendritičnih stanica.^{11,12}

Klinička učinkovitost i sigurnost lokalne primjene ekspanziranih ljudskih alogenih mezenhimalnih matič-

nih stanica ekstrahiranih iz adipoznog tkiva (eASC) pod nazivom darvadstrocel procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju u kojemu se potvrdila učinkovitost i sigurnost darvadstrocela u liječenju kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću (ADMIRE CD-ispitivanje). U ispitivanje je uključeno 212 bolesnika, od toga je 107 bolesnika primilo lokalnu intralezijasku injekciju darvadstrocela (slika 2), a 105 bolesnika placebo. Bolesnici su morali imati drenirajuće kompleksne perianalne fistule s neodgovarajućim odgovorom na prethodno liječenje, a tijekom ispitivanja bila je dopuštena primjena imunosupresiva i anti-TNF terapije.¹³

Primarni cilj ispitivanja bila je kombinirana remisija u 24. i 52. tjednu ispitivanja, definirana kao kliničko zatvaranje svih liječenih fistula i odsutnost nakupljanja sadržaja, potvrđena središnjim centrom za MR. Udio bolesnika s kombiniranom remisijom u 24. i 52. tjednu bio je 52% i 56% u darvadstrocel skupini, odnosno 35% i 38% u kontrolnoj skupini ($p = 0,019$; $p = 0,009$).¹³

ZAKLJUČAK

Rezultati ADMIRE CD-ispitivanja pokazali su da lokalna primjena darvadstrocela poboljšava zatvaranje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću. Terapija može biti osobito korisna u bolesnika s aktivnim perianalnim fistulama s blagom luminalnom bolešću ili bez nje. Liječenje ima lokalizirani učinak i pokazalo se sigurnim. Terapiju bi trebali primjenjivati kirurzi s iskustvom u kirurškom liječenju perianalnih bolesti, educirani za primjenu lokalne intralezijaska injekcije darvadstrocela.

Stem cell therapy – new approach in treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease

Mario Zovak

Departement for Surgery, University Hospital Center Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

SUMMARY Treatment of complex perianal Crohn's disease is based on a combination of medications and surgical procedures. Mesenchymal stem cells (MSC) are heterogeneous group of adult stem cells with multipotent ability to differentiate into numerous mature tissues such as bone, muscle, cartilage and many others. Due to the pathogenesis of the fistulas formation which involves lymphocyte and dendritic cells, the MSC properties may be particularly relevant in context of perianal fistulas in Crohn's disease. Clinical efficacy and safety of local administration of expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue (eASC) under the name darvadstrocel was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentric clinical trial to confirm the efficacy and safety of darvadstrocel in the treatment of complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease (ADMIRE CD study). The results of ADMIRE-CD study have shown that local application of darvadstrocel stimulates the closure of complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. This therapy may be particularly useful in patients with active perianal fistulas with or without mild luminal disease. Treatment has a localized effect and has been proven to be safe.

KEY WORDS complex perianal fistulas; Crohn's disease; darvadstrocel; expanded human allogeneic mesenchymal stem cells (eASC); mesenchymal stem cells

LITERATURA

1. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):63–101.
2. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):875–80.
3. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease – is it all bad news? *Dis Colon Rectum*. 1996 Feb;39(2):136–42.
4. Platell C, Mackay J, Collopy B, et al. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg*. 1996 Jan;66(1):5–9.
5. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;4:106–10.
6. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976 Jan;63(1):1–12.
7. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 20;135(10):906–18.
8. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):199–212.
9. Theede K, Dahlerup JF, Fallingborg J, et al. Biologic therapy in inflammatory bowel disease, Danish Clinical Guidelines. *Dan Med J*. 2013 Jun;60(6):B4652.
10. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3499–506.
11. Gonzalez-Rey E, Anderson P, González MA, et al. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*. 2009 Jul;58(7):929–39.
12. Panés J, Ordás I, Ricart E. Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Jul;6(4):597–605.
13. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al.; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1334–42.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Mario Zovak, dr. med.
Klinika za kirurgiju, KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb
E-mail: mario.zovak@kbcs.hr
Telefon: +385 1 3787 322