

Morbus Crohn: Langfristiger Verschluss von therapierefraktären komplexen perianalen Crohn-Fisteln unter Stammzelltherapie

Patienten mit Morbus Crohn (MC) und MC-assoziierten perianalen Fisteln haben einen oft jahrelangen Leidensweg mit vielen unbefriedigenden Behandlungsversuchen hinter sich. Für sie bietet die Stammzelltherapie Darvadstrocel (Alofisel®) eine gute Chance auf eine langfristige klinische Remission unter Erhalt der Schließmuskel-Funktion (1-4). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel wurden in der ADMIRE-CD-Studie mit Langzeit-Follow-up belegt (2-4). In einem virtuellen ‚Meet the Expert‘ anlässlich der 27. United European Gastroenterology (UEG) Week 2020 stellte Prof. Julián Panés (Barcelona/ Spanien) aktuelle Daten zur längerfristigen Wirksamkeit von Darvadstrocel aus der INSPECT-Studie vor, die als Poster erstmals auf dem Kongress präsentiert wurden (5).

Komplexe perianale Crohn-Fisteln können den Patienten sehr stark belasten, seien jedoch schwer zu therapieren, da sie häufig nach Beendigung der medikamentösen Behandlung (konventionelle Therapie sowie Biologika) rezidivieren, erläuterte Panés (2). Auch die chirurgischen Optionen führten oft nicht zum dauerhaften Fistelverschluss. Die Guidelines 2020 der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) empfehlen daher eine multidisziplinäre Zusammenarbeit (6, 7) – u.a. von Gastroenterologen, Koloproktologen, Chirurgen – bei der Behandlung komplexer perianaler Crohn-Fisteln, so Panés. „Mit der Stammzelltherapie Darvadstrocel steht nun eine zusätzliche, zudem sphinkterschonende Behandlungsoption zur Verfügung. In den ECCO-Guidelines zur chirurgischen Behandlung des MC wird die Anwendung von Darvadstrocel jetzt mit dem höchsten Evidenzlevel (EL) aller aufgelisteter chirurgischer Optionen bewertet – EL 2 im Vergleich zu EL 3–4 für die anderen Methoden“, betonte Panés (7).

ADMIRE-CD-Studie

Darvadstrocel, das aus menschlichen Fettzellen gewonnen wird, besteht aus expandierten, allogenen, mesenchymalen, adulten Stammzellen und verfügt über immunmodulatorische und antiinflammatorische Eigenschaften. Wenn sie bei perianalen Crohn-Fisteln nach gründlicher Kürettage des Fistelgewebes und

Verschluss der internen Fistelöffnungen intraläsional bzw. lokal im Bereich des Fisteltrakts injiziert werden, können sie die Heilung von geschädigtem perianalem Gewebe fördern, erklärte Panés (1, 8). Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel wurden in der Studie ADMIRE-CD gezeigt. Panés erläuterte das Studiendesign: 212 MC-Patienten mit refraktären komplexen perianalen Fisteln wurden 1 : 1 randomisiert nach chirurgischer Vorbehandlung mit Darvadstrocel oder Placebo jeweils plus Standardtherapie behandelt (2).

Der Vorteil für die Stammzelltherapie bestätigte sich auch nach 52 Wochen (MITT-Population: 56,3% vs. 38,6 %; $p=0,010$), so Panés (3). Die Auswertung der erweiterten Follow-up-Phase ergab, dass der Anteil der Patienten, die sich in Woche 104 in klinischer Remission befanden, vergleichbar war mit den Raten der Patienten in klinischer Remission, die Woche 52 vollendeten (4). Die Daten aus ADMIRE-CD bestätigten zudem ein günstiges Langzeit-Sicherheitsprofil von Darvadstrocel, betonte Panés (3, 4).

INSPECT – anhaltende Remission bis zu 3 Jahre nach Darvadstrocel-Anwendung

„Um auch eine längerfristige Wirksamkeit der Stammzelltherapie zu evaluieren, wurden in der multizentrischen, retrospektiven Chart-Review-Studie INSPECT Real-World-Daten über zusätzliche 2 Jahre von Patienten gesammelt, die ADMIRE-CD abgeschlossen hatten“, berichtete Panés (5). Es wurden u.a. die Endpunkte klinische Remission und anhaltende klinische Remission in Woche 52 (Daten aus ADMIRE-CD), in Woche 104 (Daten aus ADMIRE-CD und INSPECT) sowie in Woche 156 (Daten aus INSPECT) nach Anwendung von Darvadstrocel oder Placebo ausgewertet. Von den 131 Patienten mit ≥ 52 Wochen in ADMIRE-CD konnten 89 in INSPECT aufgenommen werden – 43 aus der Darvadstrocel- und 46 aus der Kontrollgruppe (5). Panés stellte die Ergebnisse vor: Zu jedem Zeitpunkt, der in der Studie ausgewertet wurde, war ein größerer Anteil der Darvadstrocel-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in klinischer Remission: In Woche 52 zeigte sich ein numerischer Unterschied (67,4% vs. 52,2%, $p=0,14$), dies war auch in Woche 104 (53,5% vs. 43,5%, $p=0,35$) sowie in Woche 156 (53,5% vs. 45,7%, $p=0,46$) zu beobachten (5). Für die Beurteilung der Ergebnisse gab Panés den Hinweis, dass die Fistelerkrankung in der Gruppe der Darvadstrocel-Patienten tendenziell schwerer war: „Die Patienten-Charakteristika in beiden Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt der Behandlung in einigen Aspekten: Die Darvadstrocel-Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger multiple Fistelgänge auf und die Fistelerkrankung hatte bereits länger bestanden“ (5). Die INSPECT-Analyse ergab zudem: Von den Darvadstrocel-Patienten mit klinischer Remission in Woche 52 waren 65,5% in Woche 104 und 55,2% in Woche 156 nach der Behandlung weiter in klinischer Remission (5) – und dies trotz der komplexeren Baseline-Charakteristika in dieser Gruppe“, betonte Panés.

„Die Ergebnisse aus ADMIRE-CD und die Real-World-Daten aus INSPECT haben gezeigt, dass mit Darvadstrocel eine längerfristige Remission von bis zu 3 Jahren erreicht werden kann (2-5). Damit ist die lokale Anwendung von Darvadstrocel bei therapierefraktären komplexen perianalen Crohn-Fisteln eine minimalinvasive Behandlungsoption entsprechend der ECCO-Leitlinien (7). Sie kann bei geeigneten Patienten frühzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wenn die luminale Krankheitsaktivität kontrolliert ist und

mindestens eine medikamentöse Behandlung nicht zum Fistelverschluss geführt hat“, resümierte Panés.

Quelle: Takeda

Literatur:

(1) Fachinformation Darvadstrocel (Alofisel®), Stand Januar 2020

(2) Panés J et al. *Lancet* 2016; 388(10051): 1281-1290.

(3) Panés J et al. *Gastroenterology* 2018; 154: 1334-1342 e1334.

(4) Spinelli A et al. *European Colorectal Congress, 01.-05.12.2019, St. Gallen/Schweiz; Poster #1614.*

(5) Panés J et al. *UEG Week virtual meeting 2020, 11.-13.10.2020. Abstract #P0632*

(6) Torres J et al. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1): 4-22.

(7) Adamina M et al. *J Crohns Colitis* 2020; 14(2): 155-168.

(8) Garcia-Olmo D et al. *World J Gastroenterol* 2015; 21(11): 3330-3336