

coloproctology 2018 · 40:457–458
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0301-5>
 Online publiziert: 15. Oktober 2018
 © Der/die Autor(en) 2018



J. Pfeifer

Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, LKH Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

Effekt der Stammzelltherapie (Cx601) bei komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn

Originalpublikation

Panés J et al (2018) Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 154(5):1334–1342.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>

Zusammenfassung

Fragestellung und Hintergrund. Therapien zur Behandlung perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn erzielen häufig keinen Langzeiterfolg im Sinne einer Abheilung der Läsionen. Wir führten eine randomisierte, placebokontrollierte Studie durch, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer einmaligen lokalen Anwendung allogener, expandierter, aus Fettgewebe gewonnener Stammzellen (Cx601) bei Patienten mit Morbus Crohn und Analfisteln zu prüfen.

Patienten und Methodik. Wir führten eine Doppelblindstudie an 49 Krankenhäusern in Europa und Israel durch, an der 212 Patienten mit Morbus Crohn und therapierefraktären, aktiv sezernierenden, komplexen Analfisteln teilnahmen. Die Patienten erhielten im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder eine einmalige lokale Injektion von 120 Mio. Cx601-Zellen oder Placebo (Kontrollgruppe)

zusätzlich zur Standardtherapie. Zu den Wirksamkeitsendpunkten, die in der modifizierten Intention-to-treat-Population (randomisiert zugewiesen, behandelt und mit mindestens 1 Wirksamkeitsprüfung nach Studienbeginn) in der 52. Woche geprüft wurden, gehörten die kombinierte Remission (Verschluss aller behandelten sezernierenden externen Öffnungen bei Studienbeginn ohne Vorliegen von Eiterkolektion >2 cm, bestätigt mittels Kernspintomographie) und die klinische Remission (keine absondernden Fisteln).

Ergebnisse. Der primäre Endpunkt der Studie in der 24. Woche wurde zuvor bereits berichtet (kombinierte Remission bei 51,5% der Patienten mit Cx601 vs. 35,6% in der Kontrollgruppe, ein Unterschied von 15,8 Prozentpunkten; 97,5% Konfidenzintervall [KI] 0,5–31,2; $p=0,021$). In der 52. Woche fand sich bei einem signifikant höheren Anteil an mit Cx601 behandelten Patienten eine kombinierte Remission (56,3%) vs. Kontrollgruppe (38,6%; ein Unterschied von 17,7 Prozentpunkten; 95% KI 4,2–31,2; $p=0,010$) und eine klinische Remission (59,2% vs. 41,6% in der Kontrollgruppe, ein Unterschied von 17,6 Prozentpunkten; 95% KI 4,1–31,1; $p=0,013$). Die Sicherheit blieb bis zur 52. Woche unverändert; unerwünschte Ereignisse traten bei 76,7% der Patienten der Cx601-Gruppe und bei 72,5% der Patienten der Kontrollgruppe auf.

Schlussfolgerung. In der vorliegenden Phase-3-Studie an Patienten mit Morbus Crohn und therapierefraktären komplexen perianalen Fisteln erwies sich Cx601 als eine sichere und wirksame Therapie in Hinblick auf den Verschluss der äußeren Fistelöffnungen im Vergleich zu Placebo. ClinicalTrials.gov-Nummer: NCT01541579.

Kommentar

In dieser ADMIRE CD Phase-3-Studie wird über die Langzeitbehandlung (52 Wochen) von komplexen, klassischen (d.h. keine rektovaginalen), perianalen Crohn-Fisteln mit den Stammzellen Cx601 berichtet. Es handelt sich um einen Folgebericht nach den Halbjahresergebnissen, welche 2016 im *Lancet* publiziert wurden.

Vom Studiendesign wird ersichtlich, dass es sich um jüngere Patienten (Durchschnittsalter: 38,3 Jahre) handelt, die aber offenbar eine sehr schwere Verlaufsform haben, da trotz multizentrischem Ansatz (49 Zentren in 7 europäischen Ländern und Israel) in 1,5-jähriger Rekrutierungszeit lediglich 212 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Schaut man sich die Eckdaten genauer an, dann ist für mich schon die Bezeichnung „placebokontrolliert“ irreführend, da die als Placebogruppe bezeichneten Patienten ihre „Standardtherapie“ ganz normal weiter bekommen und ihnen nur die angeführte Stammzellentherapie, die nur einmalig gegeben wird, im Vergleich zur Therapiegruppe Cx601 verwehrt wird.

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

Dass diese Patienten, die ständig unter sezernierende Fisteln leiden, oftmals auch Compliance-Probleme haben, ist hinreichend bekannt. In dieser Studie ist dies auch darin ersichtlich, dass in der Therapiegruppe von 107 Patienten, die Halbjahreskontrolle noch 88 (82,2%), die Jahreskontrolle aber nur mehr 70 (65,4%) beendet haben. In der „Placebogruppe“ war es nicht viel besser: Mit begonnenen 105 Patienten waren es nach 6 Monaten 83 (79,0%) und nach 1 Jahr 61 (58,1%). Ich betone dies deshalb, damit man die statistischen Ergebnisse möglichst kritisch-objektiv bewerten kann.

Von chirurgischer Seite auffallend ist das Design insofern, dass nach Einschluss der Teilnehmer und nach Durchführung eines standardmäßigen MR, eine „Fistelpräparation“ durchgeführt wird. Dabei wird eine standardmäßige Kürettage des Fistelganges durchgeführt; zusätzlich bei Bedarf eine Seton-Einlage. Interessant ist auch das Vorgehen bei der Injektion der Stammzellen. Dabei wird zuerst der Fistelgang mit Nähten verschlossen und anschließend werden insgesamt 24 (!) ml der Stammzellenlösung um die innere Öffnung (50%) und entlang des Fistelganges (50%) appliziert. Nicht beschrieben ist, ob ein Verschluss des inneren Fistelmundes auch in der „Placebogruppe“ durchgeführt wird oder nur die Injektion von 24 ml Natriumchlorid. Ersteres wäre für die Interpretation beim Datenvergleich der beiden Gruppen wichtig.

Will man die statistischen Auswertungen genauer interpretieren, dann tut man sich als Chirurg doch recht schwer. Tatsache ist, auch wenn in der Diskussion mögliche Ursachen genannt werden, dass die klinischen Scores keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen belegen (PDAI, CDAI, IBDQ).

Für mich auffallend ist aber die Tatsache, dass man eine eigene Tabelle publiziert, wie mit nicht erfassten Daten umgegangen wurde. So wird unterschieden zwischen mITT „modified intention to treat“, einer Patientengruppe, die die Studienmedikation bekommen und zumindest einmal eine Follow-up-Untersuchung hatte, und einer PP („per protocol“)-Gruppe. Letztere sind diejenigen Patienten, die alle Untersuchungen und

MR laut Studiendesign erfüllt haben. Darüber hinaus wird noch statistisch aufgearbeitet, wenn man das LOCI („last observation carried forward“) in diesen beiden Gruppen annehmen würde. Dies hat zumindest den Anschein einer statistischen Spielerei.

Wirft man einen Blick auf die Ergebnisse, so gibt es auch einige interessante Details: Die Therapiegruppe mit Cx601 steigerte sich von 52,5% nach 24 Wochen auf 56,3% nach 52 Wochen. Im Gegenzug konnte die „Placebogruppe“ von 35,6% nur auf 38,6% zulegen. Auffallend ist dabei nur, dass bei den Statistikberechnungen zwischen 24 und 52 Wochen unterschiedliche Konfidenzintervalle angenommen wurden (97,5% vs. 95%). In der Cx601 Gruppe haben 37/107 (34,5%) bzw. in der „Placebogruppe“ 45/105 (42,8%) die Studie nicht ordnungsgemäß vollständig beendet. Außerdem gab es in der Cx601 79 (76,7%) TEAEs („treatment emergent adverse events“), welcher in 9 Patienten zum Studienabbruch führte.

Im Vergleich in der „Placebogruppe“ 74 (72,5%) mit auch 9 Studienabbrüchern.

In der Diskussion stimme ich den Autoren zu, dass es für diese schwierig zu behandelnde Patientengruppe keine guten konservativen Therapieoptionen gibt. Eine einmalige Stammzellensuspensionsverabreichung klingt daher verlockend, da auch chirurgisch, bedenkt man Genese, Alter und Lebensqualität, kaum eine Möglichkeit besteht minimal-invasiv den Patienten zu helfen. Deshalb ist auch die Stammzellentherapie eine Form, die wissenschaftlich genau untersucht werden muss.

Betrachtet man den geringen statistischen positiven Unterschied, bedenkt man die Statistikpräsentation und sieht man den fast eine Druckseite einnehmenden „Disclosure-Report“, in dem nur 3 Autoren keinen Interessenskonflikt haben, so sollte man in der Interpretation der Daten doch etwas vorsichtig sein.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. J. Pfeifer

Klinische Abteilung für
Allgemeinchirurgie,
Universitätsklinik für
Chirurgie, LKH Univ. Klinikum
Graz
Auenbruggerplatz 29,
8036 Graz, Österreich
johann.pfeifer@
medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt. J. Pfeifer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.