

# Behandlung enterokutaner Fisteln bei Morbus Crohn mit Stammzellen aus Fettzellen: ein Vergleich mit und ohne Zellkultivierung

Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual M, et al. Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's Disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:27–30.

**Fragestellung:** Aus Fettzellen gezüchtete Stammzellen waren effektiv bei der Behandlung von Morbus-Crohn-Patienten mit enterokutanen Fisteln. Es besteht die Möglichkeit, dass nicht gezüchtete Zellen, die der „stromal vascular fraction“ (SVF) entsprechen, auch effektiv sein können.

**Patienten und Methodik:** Eine Untergruppe von Patienten einer früheren Phase-I-Studie mit enterokutanen Fisteln erhielt autolog gezüchtete ASCs. Die gleichen Einschlusskriterien wurden auf Patienten angewandt, die sich einer SVF-Implantation zur Behandlung enterokutaner Fisteln unterzogen. Nach einer Fistelkürettage wurden Zellsuspensionen (entweder SVF-Zellen aus Fett-Aspirat oder gezüchtete ASCs) in die Fistelwand injiziert

und der Fisteltrakt mit Fibrinkleber verschlossen (mit oder ohne Zellen).

**Ergebnisse:** Bei den Patienten, die ASCs erhielten, konnten vier Fisteln evaluiert werden. In drei von vier Fällen wurde eine Heilung erreicht. Bei den Patienten, die SVF-Zellen erhielten, wurden vier Fisteln evaluiert. In einem der vier Fälle konnte eine Heilung erzielt werden.

**Schlussfolgerung:** Obwohl ein Vergleich von Fallstudien nicht als verlässlicher Nachweis gelten kann, scheint ein Behandlungsprotokoll, das eine Anzüchtung vor der Implantation durchführt, sehr wohl effektiver zu sein als eines, das SVF-Zellen direkt aus einer Fettaspirationsprobe verwendet.

## Kommentar

Die Daten aus der oben genannten Anwendungsbeobachtung der Arbeitsgruppe um Garcia-Olmo stammen teilweise aus einer Phase-I-Studie [1], in der bereits aus Adipozyten gezüchtete Stammzellen (ASC) zur Behandlung von Crohn-Fisteln eingesetzt wurden. Damals konnten sechs von neun Fisteln (rektovaginal, perineal, enterokutan) nach acht Wochen zur „Abheilung“ gebracht werden, wobei Heilung von den

Autoren als Verschluss der äußeren Fistelöffnung definiert wurde.

In der hier vorliegenden Studie wurden komplexe Crohn-Fisteln in sechs Patienten – zwei aus der historischen Gruppe einbezogen – entweder mittels ASC oder primären Stammzellen aus der „stromal vascular fraction“ (SVF) behandelt. Insgesamt konnten acht Fisteln therapiert und beurteilt werden (vier mittels ASC, vier mittels SVF), wobei in der ASC-Gruppe 75%

und in der SVF-Gruppe nur 25% zur Abheilung kamen. Die Autoren schlussfolgern, dass ASCs in der Behandlung eines fistulierenden Morbus Crohn eine mögliche Behandlungsform darstellen. Letztlich kann die Wirkung der Stammzellen in der Fistelbehandlung nicht sicher definiert werden. Man vermutet, dass diese in Binde-, Muskel- oder Narbengewebe differenzieren und einen immunsuppressiven Effekt auf T-Zellen haben, wie dies für mesenchymale Stammzellen hinlänglich bekannt ist [2]. In der hier vorliegenden Studie an allesamt vorbehandelten Crohn-Patienten relativiert sich jedoch diese Aussage im Hinblick auf eine deutliche Bias durch den immunsuppressiven Effekt der üblichen Crohn-Therapeutika (CsA, Aza und Inlizimab).

Persönlich stehe ich in der Betrachtung dieser Studie wie auch bei der Beurteilung alternativer Behandlungsmethoden von Analfisteln beispielsweise mittels Anal Fistula Plug® dem Erfolg dieser Techniken eher skeptisch gegenüber. Bei Letzterem wurden Heilungsraten zwischen 24% und 92% beschrieben [3], und eine rezente Vergleichsstudie zwischen Plug und Muskel-Mukosallappen wurde zudem wegen einer exorbitant hohen Rezidivrate im Plug-Arm frühzeitig abgebrochen [4]. In den wenigsten Studien wurden MRTs zur Erfolgskontrolle durchgeführt, und nach wie vor mangelt es an prospektiv-randomisierten Studienansätzen zum Vergleich der Stammzellmethode mit einer „stammzellfreien“ Therapie zur Evaluierung des nicht zu unterschät-

zenden Effektes des Füllmaterials bzw. der Trägersubstanz (Fibrinkleber, Kollagen etc.).

Ebenso darf die Gewinnung der ASCs zur autologen Stammzelltransplantation und damit die zusätzliche Belastung des Patienten nicht außer Acht gelassen werden, womit der Aspekt der Minimalinvasivität wieder schwindet.

Bleibt die Tatsache, dass die Behandlung des fistulierenden Morbus Crohn eine spezielle Herausforderung für den Koloproktologen darstellt und eine prospektiv-randomisierte Studie zur Überprüfung der Wirkung der autologen Stammzellen gefordert werden muss.

#### Literatur

1. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1416–23.
2. Noel D, Djouad F, Bouffi C, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1283–9.
3. Garg P, Song J, Bhatia A, et al. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis* 2009 Apr 29 [Epub ahead of print].
4. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, et al. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg* 2009;96:608–12.

*Priv.-Doz. Dr. Felix Aigner,  
Innsbruck, Österreich*