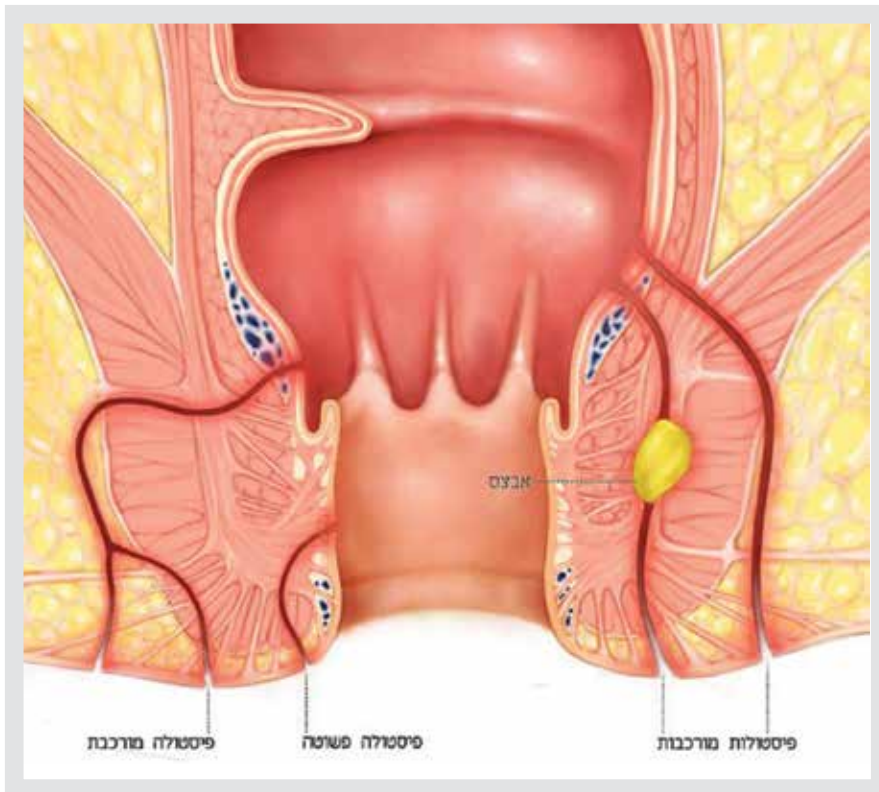


אלופיסל (Darvadsrocel) - טיפול בתאי גזע לפיסטולות פריאנליות מורכבות במחלת קרוהן

ד"ר עדי להט, רופאה בכירה במכון למחלות דרכי העיכול (גסטרואנטרולוגיה), המרכז הרפואי שיבא

תמונה 1. מבנה הפיסטולה המורכבת לעומת הפיסטולה הפשוטה



איור: יתם גלעדי



מחלת קרוהן היא מחלה דלקתית כרונית של המעי המתאפיינת במעורבות דלקתית של דופן המעי לכל עוביו ובהיווצרות פיסטולות. המחלה יכולה לערב את מערכת העיכול לכל אורכה - מהפה ועד לפי הטבעת⁽¹⁾. שכיחות המחלה בעולם משתנה לפי מיקום גיאוגרפי, כאשר שכיחות גבוהה של מעל 300 ל-100,000 איש נרשמה בצפון אמריקה, באירופה ובישראל^(2,3).

מחלה פריאנלית היא סיבוך נפוץ במחלת קרוהן והיא מערבת כ-28% מהחולים במהלך שני העשורים הראשונים מאז אבחנתה^(4,5). הפיסטולות פוגעות באופן חמור באיכות חייהם של החולים וגורמות לתחלואה משמעותית⁽⁶⁾ המתבטאת בכאבים עזים באזור הפריאנלי, בהפרשות מוגלתיות ולעתים אף של תוכן מעי, בהיווצרות אבצסים חוזרים הדורשים טיפול אנטיביוטי ממושך ופעמים רבות ניקוז ניתוחי, בקשיים בקיום יחסים אינטימיים ועוד.

הפיסטולות יכולות להיות פשוטות או מורכבות. הפיסטולה הפשוטה היא קצרה יחסית, בעלת פתח חיצוני אחד ואינה מערבת את הסוגרים. הפיסטולה המורכבת לעומתה היא ארוכה יותר, יכולה לערב סוגרים, עשויה לכלול יותר מפתח חיצוני אחד ולהכיל אבצס. כ-70%-80% מהפיסטולות במחלת קרוהן הן פיסטולות מורכבות^(7,8), המהוות אתגר טיפולי משמעותי. (תמונה 1)

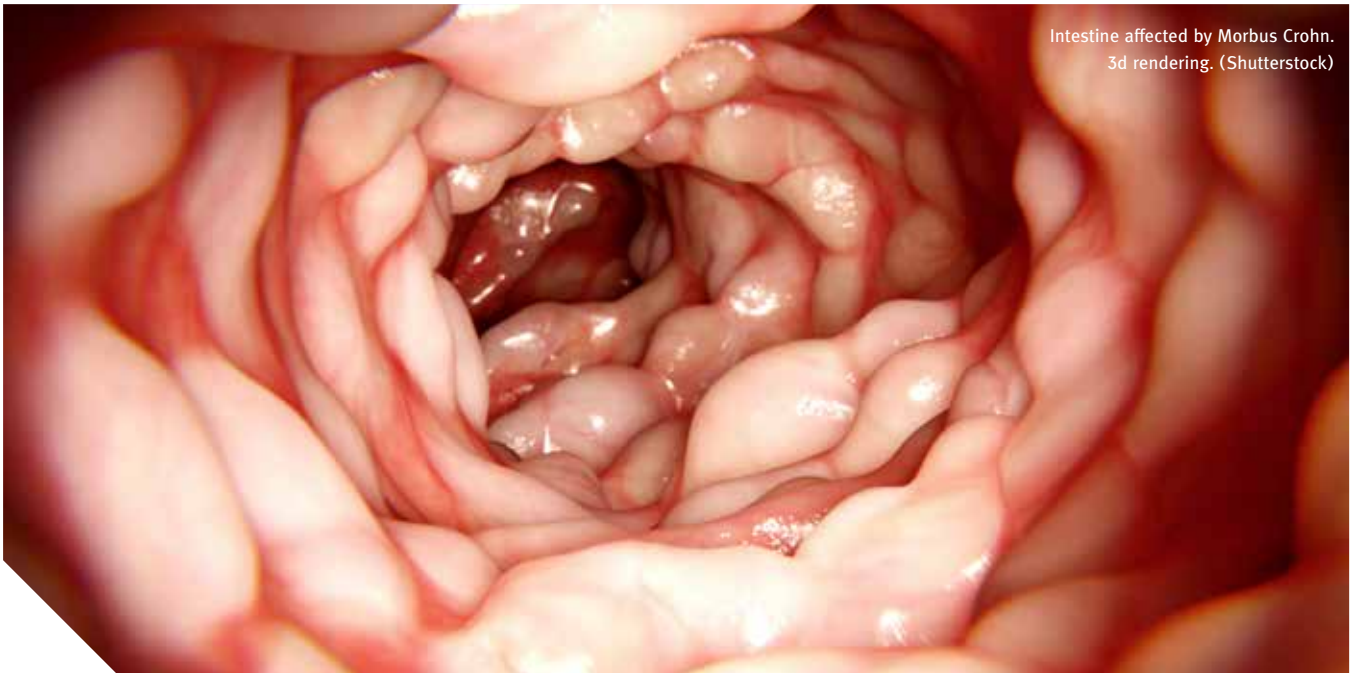
הפיסטולות המורכבות עמידות פעמים רבות לטיפול התרופתי השגרתי, המורכב בעיקרו מטיפול באנטיביוטיקה, אימונומודולטורים וב-anti-TNFα⁽⁸⁻¹²⁾. גם בחולים אשר הגיבו בתחילה לטיפול, הפיסטולה נוטה לחזור לאחר הפסקתו בכ-60%-70%⁽¹¹⁻¹³⁾ ורק חולים מעטים נהנים מרמיסה ארוכת טווח⁽¹⁸⁾.

עד כה, התרופה היחידה אשר הראתה יעילות במחקרים קליניים רנדומליים הנה

תאי גזע מזנכימליים מרקמות שומן - גישה חדשה ומבטיחה לטיפול בפיסטולות

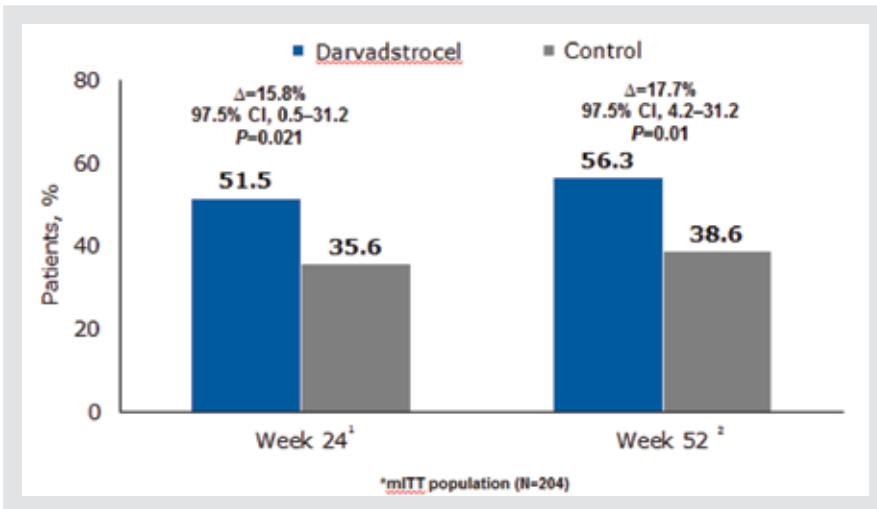
תאי גזע מזנכימליים הנלקחים מרקמות שומן מהווים גישה חדשה ומבטיחה לטיפול בפיסטולות אלו בשל הפוטנציאל האנטי דלקתי והאימונומודולטורי שלהם⁽²⁰⁻²¹⁾. עד כה בוצעו שני מחקרים קליניים להוכחת יעילות הטיפול בתאי גזע מזנכימליים אלו בגנייים למחלת קרוהן פיסטולרית (תאי Cx601 - Darvadstrocel).

ה-anti-TNFα, infliximab^(8,12), אך גם כאן מדובר ביעילות של 23% בלבד של תגובה מלאה לאחר 54 שבועות, ו-2/3 מהחולים חווים חזרה של הפיסטולה עד שנה לאחר הפסקת הטיפול⁽⁸⁾. כישלון טיפולי או אי סבילות לטיפול התרופתי מובילים לרוב לטיפול ניתוחי, החל מטיפול כירורגי מקומי לפיסטולה ועד ניתוח להטיית המעי ויצירת סטומה⁽¹⁹⁾. לכן, קיים צורך משמעותי בטיפול חליפי ויעיל למחלת קרוהן פיסטולרית.



Intestine affected by Morbus Crohn.
3d rendering. (Shutterstock)

תמונה 2. אחוזי ההגעה לרמיסיה משולבת בקבוצת הטיפול לעומת פלצבו בשבועות 24 ו-52



הותאם מתוך:

1. Panés J, et al. Lancet. 2016; 2. Panés J, et al Gastroenterology. 2018 154(5):1334-1342.e4 (23,24).

מבין החולים שהגיעו לרמיסיה משולבת 75% מבין המטופלים בתרופת המחקר שמרו עליה לאחר שנה, לעומת 56% מהמטופלים בפלצבו⁽²⁴⁾.

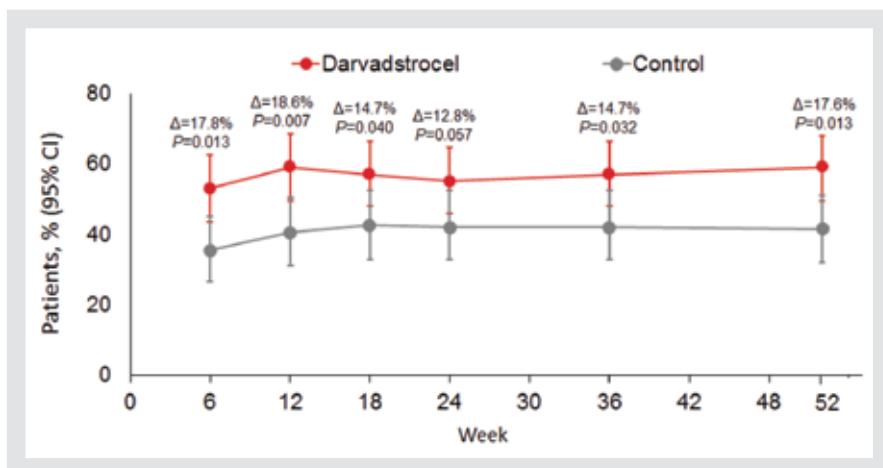
אחוז תופעות הלוואי הקשורות לטיפול היה דומה בין הקבוצות (20% באלופיסל Darvadstrocel לעומת 26% בקבוצת הפלצבו). עיקרן היו היווצרות אבצס/ פיסטולה אנלית וכאבים באזור הניתוח.

בבדיקה קלינית והערך קולקציות של מעל 2 ס"מ ב־24 MRI שבועות לאחר קבלת הטיפול. תוצאות המחקר הראו 51% רמיסיה משולבת בקבוצת הטיפול לעומת 35% בקבוצת הפלצבו בשבוע 24 (P=0.021). מעקב למשך שנה אחרי מטופלים אלה לאורך 52 שבועות⁽²⁴⁾ הראה רמיסיה משולבת ב־56% מהמטופלים בתרופת המחקר לעומת 38% מקרב המטופלים בפלצבו (p=0.01) (תמונות 2 ו־3)

המחקר הראשון בוצע כמחקר פתוח פאזה I-II ב־24 חולי קרוהן עם מחלה פיסטולרית מורכבת⁽²²⁾.

המחקר נערך בשישה בתי חולים בספרד ובמהלכו הוזרקו לתוך פיסטולה אחת 20 מיליון תאי Cx601 (Darvadstrocel). במידה שהפיסטולה לא נסגרה לאחר 12 שבועות, בוצעה הזרקה נוספת של 40 מיליון תאים. תוצאות המחקר הראו סגירה מלאה של הפיסטולה המטופלת ב־56% מהחולים. 30% מהמטופלים השיגו סגירה מלאה של כל הפיסטולות הקיימות. סגירה של הפיסטולה הוגדרה כהיעלמות הפתח החיצוני עם רה־אפיתליזציה מלאה והערך קולקציות ב־MRI אשר נעשה 24 שבועות לאחר הטיפול. לאור תוצאות מחקר זה נערך מחקר נוסף פאזה 3 מבוקר כפול סמיות להערכת יעילות הטיפול^(24, 23). מחקר זה נערך ב־49 בתי חולים בשבע מדינות אירופאיות ובישראל בין השנים 2012-2015. במחקר השתתפו 212 חולים. 107 קיבלו Cx601 ו־105 טופלו בפלצבו. במסגרת המחקר הוזרקה מנה אחת של 120 מיליון תאים או סליין כפלצבו לחולי קרוהן הסובלים מפיסטולות פריאנליות מורכבות. ההליך בוצע לאחר הליך מקדים של ניקוז והטרייה ניתוחית של הפיסטולה. מטרת המחקר הוגדרה כרמיסיה משולבת – סגירה של כל פתחי הפיסטולות המטופלים

תמונה 3. השמירה על הרמיסה הקלינית כפונקציה של הזמן



הותאם מתוך:

Panés J, et al Gastroenterology. 2018 154(5):1334–1342.e4 (24).

אחוז תופעות הלוואי הקשורות לטיפול שהוגדרו כחמורות היה כמעט זהה בין הקבוצות (6.8% בקבוצת הטיפול לעומת 6.9% בקבוצת הפלצבו) ⁽²⁴⁾.

סיכום

מחלת קרוהן פיסטולרית מורכבת מהווה אתגר טיפולי ניכר ודורשת לרוב שילוב של טיפול תרופתי וכירורגי. אלופיסל (Darvadstrocel), טיפול חדש המערב הזרקה חד פעמית של תאי גזע מזנכימליים לאזור הפיסטולה, השיג רמיסיה משולבת ביותר ממצצית מהמטופלים גם לאחר שנה של מעקב. הטיפול הראה פרופיל בטיחותי טוב, ללא סכנה של פגיעה בסוגרים. אי לכך, הטיפול בתאי גזע נראה יעיל ובטוח לחולים במחלת קרוהן פיסטולרית מורכבת אשר לא הגיבו לשלל הטיפולים המקובלים. ●

ספרות

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012; 380: 1590–605.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142: 46–54.
- Friedman M, Odes S, Balicer R et al. A switch in the prevalence ratio of Crohn's disease vs. ulcerative colitis in Israel between 2003 and 2015 – a report from the epidemiological group. ECCO 2017, P721.
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002; 122: 875–80.
- Eglington TW, Barclay ML, Geary RB et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. Dis Colon Rectum 2012; 55: 773–77.
- Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 205–12.
- Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1145–51.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350: 876–85.
- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 17–24.
- Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med 1980; 302: 981–87.
- Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123: 132–42.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340: 1398–405.
- Domenech E, Hinojosa J, Nos P, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1107–13.
- Goldstein ES, Marion JF, Present DH. 6-mercaptopurine is effective in Crohn's disease without concomitant steroids. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 79–84.
- Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistula of Crohn's disease. Dig Dis Sci 1985; 30: 58–64.
- Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perianal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982; 83: 383–87.
- Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1993; 7: 571–73.
- Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 2022–28.
- Gecse K, Khanna R, Stoker J, et al. Fistulizing Crohn's disease: diagnosis and management. United European Gastroenterol J 2013;1: 206–13.
- Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. Annu Rev Pathol 2011; 6: 457–78.
- DelaRosa O, Dalemans W, Lombardo E. et al. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents of inflammatory and autoimmune diseases. Curr Opin Biotechnol 2012; 23: 978–83.
- de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D. et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianalfistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. Int J Colorectal Dis. 2013 Mar;28(3):313-23
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G et al. ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. Lancet. 2016 Sep 24;388(10051):1281-90
- Panes J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. 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):1334-1342.e4