

A darvadstrocel-össejtkezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése perianális, fisztulázó Crohn-betegségben

Bacsur Péter dr.^{1,2}; Csák Stefánia dr.¹; Daniel Shaham dr.³; Zuzana Serclova dr.^{4,5}; Resál Tamás dr.^{1,6}; Farkas Bernadett dr.¹; Sarlós Patrícia dr.⁷; Miheller Pál dr.⁸; Nitsan Maharshak dr.³; Meir Zemel dr.⁹; Ariella Shitrit dr.¹⁰; Bálint Anita dr.¹; Fábián Anna dr.¹; Bor Renáta dr.¹; Bősze Zsófia dr.¹; Ivány Emese dr.¹; Szepes Zoltán dr.¹; Farkas Klaudia dr.^{1,2}; Katerina Vlkova dr.⁴; Aneta Tremerova dr.^{4,5}; Petra Zuskova dr.^{4,5}; Ábrahám Szabolcs dr.¹¹; Molnár Tamás dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged, Magyarország

²HCEMM-USZ Transzlációs Kolorektális Kutatócsoport, Szeged, Magyarország

³IBD Unit, Tel Aviv Medical Center, affiliated to the Faculty of Medical and Health Sciences, Tel Aviv University, Israel

⁴Clinical IBD Center ISCARE, Surgical Department, Prague, Czech Republic

⁵Surgical Department, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

⁶Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest, Magyarország

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs, Magyarország

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest, Magyarország

⁹Colorectal Unit, Surgical Division, Tel Aviv Medical Center, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel

¹⁰Digestive Diseases Institute - IBD-MOM Unit, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University, Jerusalem, Israel

¹¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged, Magyarország
Correspondence: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

Bevezetés: A perianális, fisztulázó Crohn-betegség (PFCD) rendkívül nagy terhet jelent a betegek életében. A mesenchymalis össejtkezelés hatékonysága és biztonságossága ellentmondásos, és hiányoznak a valós életből származó evidenciák. Vizsgálatunk célja a darvadstrocel terápia alkalmazhatóságának vizsgálata volt a PFCD kezelésében.

Módszerek: Retrospektív, multicentrikus vizsgálatunkba perianális fisztulával rendelkező, Crohn-betegségben szenvedő résztvevőket vontunk be; az utánkövetés minimum 6 és maximum 12 hónap volt. Elsődleges kimenetelként elemeztük a perianális klinikai remisszió (az összes kezelt fisztula záródása) arányát a 26. és az 52. héten, míg a másodlagos kimenetel a klinikai válasz aránya (≥ 1 záródott, kezelt fisztula), a perianális aktivitás (PDAI), a betegelégedettség és a nemkívánatos események megjelenése volt. Az adatokat bevonáskor, valamint a 26. és az 52. héten gyűjtöttük. A hatékonyságot jellemző kimenetelek predikciójához logisztikus regressziós analízist végeztünk.

Eredmények: Összesen 223 beteg adatai alapján (férfi/nő arány 0,48) a perianális klinikai remisszió aránya 78,2% és 62,3% volt a 26. és az 52. héten, míg a kiindulási PDAI pontszám (OR: 0,75), a fisztulák száma

Szerzői munkamegosztás:

Koncepció: BP, ÁSZ, MT; erőforrások: ÁSZ, MT; adatkezelés: BP, DS, ZS, RT, FB, SP, MP, NM, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, KV, AT, PZ, SZZ, FK; adatgyűjtés és adatelemzés: BP, RT; analízis és módszertan: BP, RT, ÁSZ, MT; kézirat szerkesztése – eredeti közlemény: BP; kézirat szerkesztése – lektorálás: DS, RT, FB, SP, MP, NM, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, KV, ZSZ, KV, AT, PZ, FK, SZZ, ÁSZ, MT. Minden szerző elolvasta és jóváhagyta a jelen kéziratot.

(OR: 0,28) és a műtétek között eltelt idő (OR: 0,98) a kezelés sikertelenségével volt összefüggésben. A klinikai válasz aránya 84,4% és 79,8% volt a 26. és az 52. héten. Továbbá a betegek 77,8%-a és 78,4%-a tapasztalta a szubjektív perianális tünetek javulását a 26. és az 52. héten mért adatok alapján. Nemkívánatos események a betegek 13,5%-ánál jelentkeztek: leggyakrabban perianális tályogot és proctalgiait rögzítettek.

Következtetés: A hatékonysági adatok vizsgálatunkban magasabbak, mint a klinikai vizsgálatok adatai. A biztonsági profil megnyugtató és a betegek elégedettsége magas. A megfelelő betegkiválasztás és a sebészi tapasztalat segíthet a sikeres kezelés elérésében.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, darvadstrocel, perianális betegség, mesenchymalis őssejtkezelés

Effectiveness and safety of darvadstrocel treatment in perianal fistulizing Crohn's disease

Background: Perianal fistulas of Crohn's disease (CD) create a significant burden on patient lives. However, the efficacy and safety of adipose-derived mesenchymal stem cell treatment are contradicting, and real-world evidence is lacking. We aimed to examine the usability of darvadstrocel therapy in managing perianal CD.

Methods: In this retrospective multicenter study, CD patients with perianal fistulas were enrolled and followed. The primary outcome was perianal clinical remission (all treated fistulas have closed) at weeks 26 and 52, while the secondary outcomes were clinical response rates (≥ 1 fistulas have closed), perianal activity (PDAI), patient satisfaction, and adverse events. The data was recorded at the baseline and weeks 12, 26, and 52. Prediction of primary outcomes was performed by logistic regression.

Results: Overall, based on the data of 223 patients (male/female ratio: 0.48), perianal clinical remission was achieved in 78.2% and 62.3% until week 26 and 52, whereas baseline PDAI score (OR: 0.75), number of fistulas (OR: 0.28), and the number of weeks after preparation for surgery (OR: 0.98) were associated with treatment failure. The clinical response rates were 84.8% and 79.8% at week 26 and 52. Moreover, the improvement of subjective perianal symptoms was achieved in 77.8% and 78.4% of the patients, respectively. Adverse events occurred in 13.5% of the patients, with perianal abscesses and proctalgia reported the most.

Conclusion: Effectiveness data are higher than the clinical trials. The safety profile is reassuring, and patients' satisfaction is high. Appropriate patient selection, fistula preparation, and expertise may help to achieve treatment success.

KEYWORDS: Crohn's disease, darvadstrocel, perianal disease, mesenchymal stem cell treatment

Bevezetés

A Crohn-betegség (CD) a szervezet idült, immunmediált, ismeretlen etiológiájú megbetegedése, amelynek betegségfolyása során az extraintestinalis tüneteken túl különböző méretű fekélyes léziók, penetráló, illetve szűkületet okozó szövődmények jelenhetnek meg az emésztőtraktusban, valamint a perianális fisztulák kialakulása tovább ronthatja a betegek életminőségét. Emiatt a betegség rendkívül nagy terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre (1).

A Crohn-betegségben szenvedők 10–26%-ánál jelenik meg perianális fisztula a betegségfolyás során (PFCD, perianal fistulizing Crohn's disease) (2–4). A perianális fisztulák kapcsolatot teremtenek a perianális bőrfelszín és az anális csatorna vagy a rectum között, és gyakran tályogot

drenálnak, így a fenotípus kezelése rendkívül nehéz (3, 5). Ennek hátterében az áll, hogy a CD gyulladásos mechanizmusai a citokineken keresztül a mátrix-metalloproteázok expanzióját és a hámsejtréteg gyengülését okozzák, amelyek így epithelialis-mesenchymalis tranzícióhoz és fisztulaképződéshez vezetnek (5).

A PFCD-ben szenvedő betegek életminősége a luminalis tünetek mellett jelenlévő, a perianális tünetekből fakadó korlátozottság miatt általánosságban rossz; kezelésük nehéz és költséges, a gyógyulás pedig időigényes és gyakran részleges, vagy csak átmeneti (5, 6).

A PFCD kezelése multidiszciplináris szemléletet igényel: szükséges kolorektális sebészt, gasztroenterológust és radiológust bevonni a döntéshozatalba. Az Európai Crohn és Colitis Társaság ajánlása alapján teljes fisztulazáródás anti-TNF alkalmazásával érhető el

a legnagyobb eséllyel (infliximab vagy adalimumab), míg az antibiotikus monoterápia vagy a szisztémás immunszuppresszió mellett nem áll rendelkezésre elegendő evidencia (7).

A gyógyszeres kezelések sikertelensége esetén több sebészeti módszer alkalmazható. Válogatott esetekben a fisztulák zárhatók előretolt lebenyképzéssel, az intersphinctericus nyílás zárásával (LIFT), fibrinragasztóval vagy fisztuladugóval, míg a nem felszívódó, „seton” fonállal történő drenázs minden esetben javasolt (7, 8). A sebészeti eljárások sokszínűségének ellenére a refrakter betegség előfordulása, valamint a szövődésményráta továbbra is magas (8).

Az ADMIRE-CD klinikai vizsgálat igazolta az MSC-kezelés hatékonyságát (darvadstrocel) és biztonságosságát PFCD-ben szenvedő betegeknél (9). A placebokontrollált, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban először 24 héten át, majd ezután újabb 104 héten át követték a pácienseket. A kezelt betegek 51,5%-a, míg a placebocsoport (tagjai csak sebészeti kezelést kaptak) 35,6%-a mutatott kombinált klinikai és radiológiai remissziót. A biztató eredmények mellett nagy arányban jelentek meg adverz eseményként anális tályogok és proctalgia (9–11). Habár a klinikai vizsgálatok metaanalízisének adatai az MSC-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát mutatják, kevés a való életből származó eredmény (11–13). Továbbá egy közelmúltban záródott, globális, randomizált, kontrollált vizsgálat (ADMIRE-CD-II) eredményei nem igazolták a darvadstrocelkezelés szuperioritását a placebóval kombinált sebészeti kezeléssel szemben, így felmerül az MSC-kezelés kérdéses szerepe a PFCD kezelésében (14). Továbbá a kezelés pozicionálásához szükséges, való életből származó adatok csaknem hiányoznak (15–17).

Összegezve: a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák elmentmondásosak a darvadstrocelkezelés alkalmazhatóságával kapcsolatban. Emiatt vizsgálatunk célja volt a darvadstrocelkezelés hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata PFCD-ben, valós, klinikai multicentrikus környezetben.

Anyagok és módszerek

Elrendezés és résztvevők

Jelen retrospektív, multicentrikus kohorszvizsgálatot három ország (Izrael, Csehország és Magyarország) hat, tercier IBD-centrumában végeztük. Olyan, Crohn-betegségben szenvedő felnőtteket (≥ 18 éves) vontunk be konszekutív módon, akik 2019. január 1. és 2023. szeptember 30. között MSC-kezelésben (darvadstrocel) részesültek a hagyományos kezelésre refrakter (a fisztuladrenázs és a farmakoterápia hatástalansága, beleértve a betegbevonást megelőző 6 héten belül bármilyen biológiai kezelést) PFCD (≤ 2 belső és ≤ 3 külső nyílás) miatt. Alapvonalként definiáltuk az MSC-kezelés alkalmazásának napját, míg az utánkövetést legalább 6 és legfeljebb 12 hónapig végeztük. Kizárási kritériumot jelentett a mérsékelt vagy súlyos luminalis aktivitás (CDAI ≥ 220) (18), aktív CD a végbélben, > 2 cm intraabdominalis tályog, egyidejűleg fennálló

rectovaginalis fisztula vagy deviáló sztóma, rektális vagy anális szűkület és sebészi beavatkozás (kivéve a perianális sipolyok tekintetében a sebészeti/setondrenázs). A vizsgálat eredményeinek bemutatása a STROBE-ajánlás szerint történik (19). Valamennyi beteg írásbeli, tájékozott beleegyezését adta a rendszeres egészségügyi ellátáshoz és a darvadstrocelkezeléshez.

A darvadstrocel alkalmazása

A darvadstrocelt a fisztulajáratok alapos kürettjét követően és a seton revíziója után intralézionális injekció formában szükséges alkalmazni a gyártó ajánlásainak megfelelően. A beavatkozás során a belső nyílások öltéssel való zárása után 120 millió összetett (5 millió sejt/ml) injektáltunk a fisztulajáratok falába. A vizsgálatban részt vevő centrumok, valamint a betegeket ellátó sebészek részt vettek az ADMIRE-vizsgálatban, azonban a betegbeválasztásnak nem volt feltétele az ADMIRE-tanulmányban való részvétel.

Adatgyűjtés

A kórházi medikai rendszerekben elérhető ambuláns lapok, zárójelentések és leletek felhasználásával az adatokat egységes adatbázisba gyűjtöttük, majd anonim módon elemeztük. Az MSC-kezelést megelőzően a betegek egy preparációs műtéten estek át, amely során a sipolyjáratokat kürettálták és járatokat nem felszívódó „seton” fonalakkal zárták. A demográfiai adatokat (életkor, nem, születési dátum, életkor a diagnóziskor), a klinikai adatokat (a betegség lokalizációja a Montreal-osztályzás (20) alapján, a korábbi gyógyszerek, a jelenlegi gyógyszerek, a korábbi műtétek) és az MSC műtéti adatokat a betegbevonás időpontjában rögzítettük, míg a perianális betegség aktivitási adatait a bevonáskor, majd a 12., a 26. és az 52. héten (ha rendelkezésre állt) mértük. A vizsgálati elrendezés miatt az adatgyűjtés időpontja a referenciadőpontot megelőző/követő egy héten volt lehetséges, a reguláris megjelenések alkalmával.

A perianális betegség leírására a Parks-féle sipolyosztályzást alkalmaztuk (21). A luminalis klinikai aktivitást a CDAI (≥ 150) pontszámmal, az endoszkópos aktivitást a SES-CD-vel (≥ 3) (22), míg a perianális panaszokat a PDAI-pontszámmal objektivizáltuk (23). A betegek CRP-szintjét, a módosított Van Assche-indexet (24) (ha MRI-felvétel rendelkezésre állt), valamint a betegek elégedettségét egy hárompontos Likert-skála segítségével (25) (javult, nem változott, romlott) mértük a 12., a 26. és az 52. héten. Szintén rögzítettük az időfüggő változókat, mint például a nemkívánatos eseményeket (AE), a kezelés után újból megnyíló fisztulákat, illetve a kezelés után fellépő anális szűkületet. Az adatgyűjtést 2024. február 1. és április 30. között végeztük.

Kimenetek és definíciók

A vizsgálat elsődleges kimenetele a 26. és az 52. héten mért perianális klinikai remisszió volt, amelyet a gasztroenterológus és/vagy a kolorektális sebész határozott meg a kezelt fisztulák valamennyi külső nyílásának záró-

dása esetén. Másodlagos kimenetelként elemeztük a 26. és az 52. héten mért klinikai válasz arányát, amennyiben a kezelt sipolyok legalább egy külső nyílása bezáródott az értékelő véleménye alapján. A kezelés sikertelenségét akkor határoztuk meg, ha egyetlen kezelt sipolyját sem záródott be a kezelés után. Harmadlagos kimenetelként határoztuk meg a 12., a 26. és az 52. héten a perianális klinikai aktivitási arányokat (a >4-es PDAI-pontszámmal definiálva [26]), a betegek elégedettségét, valamint a kórházi kezeléseket igénylő AE-k megjelenését (gyakoriság/100 betegév alapján). Alcsoportelemzést is végeztünk az elsődleges eredmények tekintetében a résztvevő centrum betegforgalmát figyelembe véve (>100 kezelt eset).

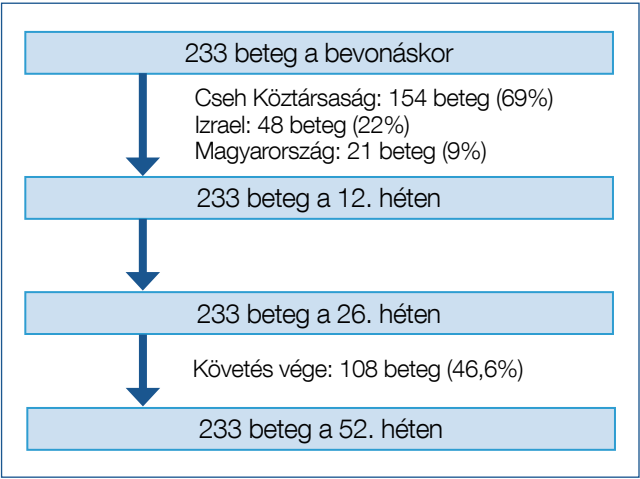
Statisztikai analízis

Statisztikai erő számításra nem volt mód, hiszen az összes alkalmas beteget bevontuk és elemeztük, míg kontrollcsoport nem állt rendelkezésre; így elemszámbeclés sem történt. A folytonos változókat átlag és szórás vagy medián és interkvartilis terjedelem (IQR), míg a kategorikus változókat gyakoriság (%) formájában közöltük. A normalitást vizuális eszközök (hisztogramok és Q-Q plot) segítségével vizsgáltuk. A hipotézisvizsgálatokat kategorikus változók esetén khi-négyzet-teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt segítségével, míg a folytonos változókat független mintás t-tesztekkel hasonlítottuk össze. Az elsődleges és a másodlagos kimenetekkel összefüggő potenciális kovariánsokat és zavaró tényezőket egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós modellek segítségével elemeztük. Az egyváltozós elemzésben szereplő, <0,15 p-értékkel rendelkező változókat vontuk be a többváltozós elemzésbe. A végleges többváltozós modelleket a valószínűségi arányok „forward” szelekciójával kaptuk. A regressziós analízisek illeszkedésének minőségét a Hosmer–Lemeshow-teszttel és a Nagelkerke R²-tel számoltuk, míg az adverz események időbeli jellemzőinek meghatározására a Kaplan–Meier-féle túlélési görbéket használtuk log-rank teszttel. Cox-féle regressziós modelleket is készítettünk az AE-vel összefüggő kovariánsok vizsgálatára. Az eredmények vizsgálatakor az elemzést az elérhető betegadatokkal végeztük el, míg a többszörös összehasonlítás torzításának csökkentésére Bonferroni-korrekciót alkalmaztuk. A kétoldalas <0,05 p-értéket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzést az IBM SPSS szoftver (Windows. 29.0 verzió, IBM Corp., Armonk, NY) segítségével végeztük.

Etikai engedély

A tanulmányt a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ hagyta jóvá az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottságának javaslata alapján (nyilvántartási szám: NNGYK/GYSZ/12796-4/2024). A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat elvei szerint végeztük (Helsinki Nyilatkozat 1975, 6. felülvizsgálat, 2008). A résztvevő centrumok esetében a helyi etikai bizottságok hagyták jóvá a kutatást. Valamennyi beteg írásbeli beleegyezését adta az egészségügyi ellátáshoz és darvadstrocelkezeléshez.

1. ábra: A betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája



Eredmények

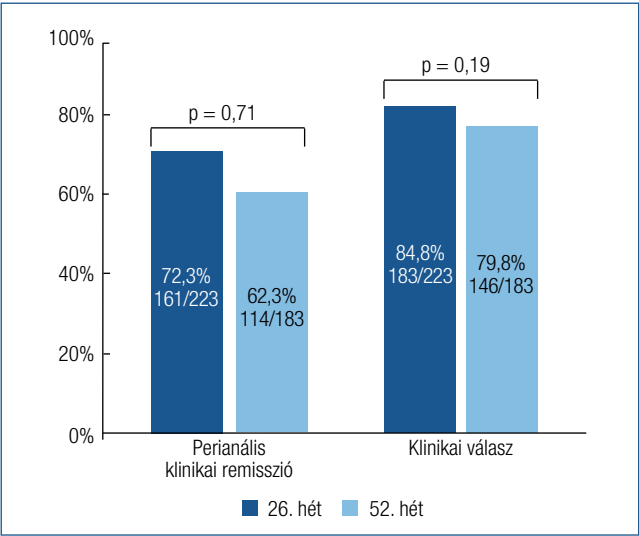
Populációs jellemzők

Összesen 223 fő, CD-ben szenvedő beteg adatait elemeztük (férfi/nő arány 0,48); az utánkövetési idő mediánja 51,9 hét (IQR: 48–53) volt. A betegek 69%-át (154/223), 22%-át (48/223) és 9%-át (21/223) a Cseh Köztársaság, Izrael és Magyarország centrumaiban kezelték. A bevonáskor a medián életkor 39 év (IQR: 33–49) és a betegségük medián időtartama 13 év (IQR: 7–21) volt. A betegek körülbelül háromnegyede (75,7%) nem dohányzott. Összesen a páciensek 69,1%-át nagy betegforgalmú tercier központban kezelték. A betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája az 1. ábrán látható. A leggyakoribb lokalizáció az ileocolon (43,5%) volt, és a betegek 40,7%-a korábban már átesett bélreszekción. A kohorsz többsége (91,5%) a kiindulási időpontban klinikai remisszióban volt. Emellett a betegek 41,7%-ánál alkalmaztak immunmodulátort, míg több mint háromnegyedük anti-TNF-kezelésben részesült. A betegek 57,4%-ának felvételkor egy sipolyjárata volt; a sipolyjáratok többsége transsphinctericus lokalizációjú volt. Elágazó sipolyjáratokat az esetek 13,9%-ában regisztráltak. A betegek több mint felénél a PDAI-pontszám <4 volt (57,8%). A klinikai és demográfiai alap adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

Hatékonyság és predikció

Összesen a betegek 100%-ának, illetve 82,1%-ának adatai álltak rendelkezésre a 26. és az 52. héten. A betegek 72,2%-a (161/223) és 62,3%-a (114/183) a 26., illetve az 52. hétre klinikai remisszióba került. Az 52. heti klinikai remisszió kapcsolatot mutatott a beavatkozás időszakában alkalmazott antibiotikumhasználattal (OR: 0,159; 95% CI: 0,066–0,382), a kiindulási PDAI-pontszámmal (OR: 0,753; 95% CI: 0,659–0,859) és az elágazó fisztulák jelenlétével (OR: 0,417; 95% CI: 0,172–1,011), míg a 26. heti remissziós kimenetel az előkészítés és a transzplantációs műtét között eltelt idővel (OR: 0,976; 95% CI: 0,965–0,986) és a kiindulási fisztulák alacsony számával (OR: 0,278; 95% CI: 0,127–0,609) párosult. Az elsődleges eredmények elérése gyakrabban volt meg-

2. ábra: A 26. és az 52. héten mért perianális klinikai remisszió és klinikai válasz arányai



1. táblázat: A résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői

Változók	CD (n=223)	Bevonáskor alkalmazott konvencionális terápia: n (%)
Utánkövetési idő: hét, medián (IQR)	51,9 (48–53)	Orális 5-ASA 23 (10,3)
Nem: nő (%)	107 (48)	Topikális 5-ASA 3 (1,3)
Életkor a bevonáskor: évek, medián (IQR)	39,0 (33–49)	Budezonid 1 (0,4)
Dohányzási jellemzők: n (%)		Azatioprin 93 (41,7)
Soha	137 (61,4)	Szisztémás kortikoszteroid 10 (4,5)
Aktív dohányzó	49 (22,0)	Bevonáskor alkalmazott biológiai terápia: n (%)
Leszokott	32 (14,3)	Anti-TNF 167 (74,9)
Hiányzó adat	5 (2,2)	Vedolizumab 12 (5,4)
Betegségfennállás bevonáskor: évek, medián (IQR)	13 (7–21)	Natalizumab 2 (9,0)
Megelőző bélreszekció: n (%)		Ustekinumab 35 (15,7)
Vékonybélsegmens	5 (2,2)	Guselkumab 1 (0,4)
Vastagbélsegmens	17 (7,6)	Ozanimod 1 (0,4)
Ileocolon	69 (30,9)	Sipolyok jellemzői: n (%)
Betegség lokalizációja: n (%) ⁺		Sipolyok száma
Ileum	71 (31,8)	1 128 (57,4)
Colon	55 (24,7)	2 81 (36,3)
Ileocolon	97 (43,5)	3 14 (6,3)
Felső GI traktus	11 (4,9)	Külső nyílások száma
Betegség aktivitása		1 127 (57,0)
CDAI: átlag (±SD)	51,1 (53,1)	2 79 (35,4)
PDAI: >4, n (%)	129 (57,8)	3 17 (7,6)
CRP: mg/l, átlag (±SD)	14,7 (9,5)	Belső nyílások száma
SES-CD, átlag (±SD)	0,5 (1,1)	1 177 (79,4)
Megelőző biológiai terápia: n (%)		2 46 (20,6)
1 hatóanyag	63 (28,3)	Elágazó fisztula jelenléte
2 hatóanyag	38 (17,0)	31 (13,9)
≥3 hatóanyag	15 (6,7)	Sipolyok osztályozása: n (%) [*]
		Intersphinctericus 33 (14,8)
		Transsphinctericus 177 (79,4)
		Extrasphinctericus 13 (5,8)
		Suprasphinctericus 18 (8,1)
		MRI történt az utánkövetés alatt 24 (10,8)

⁺Montreal-osztályozás; ^{*}Parks-osztályozás
Rövidítések: CD = Crohn-betegség; n = elemszám; IQR = interkvartilis terjedelem; SD = standard deviáció; CDAI = Crohn's Disease Activity Index, Crohn-betegség aktivitási index; PDAI = Perianal Disease Activity Index, perianális betegség aktivitási index; CRP = C-reaktív protein; SES-CD = Simple Endoscopic Severity of Crohn's Disease, Crohn-betegség endoszkópos súlyosságát mérő pontrendszer; MRI = mágneses rezonancia képalkotás; FU = utánkövetés; TNF = tumor nekrozis faktor-alfa

figyelhető a nagy betegforgalmú központokban a 26. héten (82,5% vs. 49,3%; X²=26,153; p <0,001) és az 52. héten (72,0% vs. 41,4%; X²=15,815; p <0,001). A klinikai válasz aránya 84,8% (189/223) és 79,8% (146/183) volt a 26. és az 52. héten. A 26. héten a klinikai válaszarányok összefüggésbe hozhatók voltak a betegség ileocolicus lokalizációjával (OR: 3,482; 95% CI: 1,228–9,879), a bélreszekcióval (OR: 2,998; 95% CI: 1,123–8,006), a külső fisztulanyílások számával (OR: 7,997; 95% CI: 2,223–28,767) és az előzőleg alkalmazott biológiai terápiával (OR: 0,140; 95% CI: 0,052–0,378). A kezelés sikertelensége az 52. héten összefüggött a nő nemmel (OR: 0,392; 95% CI: 0,157–0,980) és a transzplantációs műtét elhúzódsával (OR: 0,992; 95% CI: 0,984–0,999). Sem a klinikai remissziós arányok (X²=0,143; p=0,71), sem a klinikai válaszok aránya (X²=1,722; p=0,19) nem változtak az 52. hétig. A 2. táblázat a modellszelekciót követő, többváltozós regresszió prediktív eredményeit mutatja be. A 2. ábra a 26. és az 52. héten mért perianális

2. táblázat: Többváltozós logisztikus regressziós modell a terápiás hatékonyság előrejelzésére

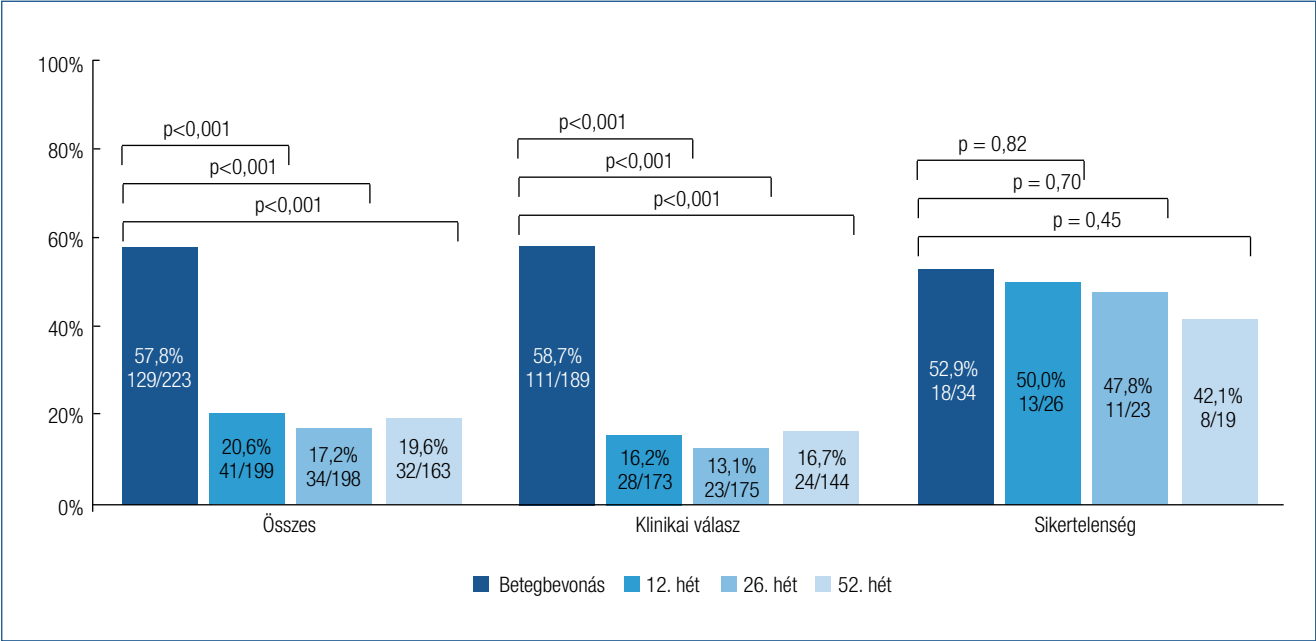
Kimenetel	Változók	Sig.	O.R.	95% CI	
Klinikai remisszió a 26. héten	Antibiotikumhasználat transzplantációnál	<0,001	0,159	0,066	0,382
	PDAI	<0,001	0,753	0,659	0,859
	Elágazó sipoly	0,053	0,417	0,172	1,011
Klinikai remisszió az 52. héten	Előkészítés és a transzplantáció közti idő (hét)	<0,001	0,976	0,965	0,986
	Sipolyok száma				
	1	<0,001			
	2	<0,001	0,278	0,127	0,609
Klinikai válasz a 26. héten	3	<0,001	0,062	0,014	0,281
	Lokalizáció*				
	L1	0,027			
	L2	0,936	0,957	0,329	2,785
	L3	0,019	3,482	1,228	9,879
	Megelőző reszekció	0,028	2,998	1,123	8,006
	Megelőző biológiai terápia	<0,001	0,140	0,052	0,378
Klinikai válasz az 52. héten	Külső nyílások száma	0,001	7,997	2,223	28,767
	Nem (nő)	0,045	0,392	0,157	0,980
	Előkészítés és a transzplantáció közti idő (hét)	0,030	0,992	0,984	0,999

*Montreal-osztályozás
Rövidítések: Sig. = szignifikanciaszint, O.R. = odds ratio, esélyhányados (exp[B]), 95% CI = 95% konfidenciaintervallum, PDAI = perianal disease activity index, perianális betegség aktivitás index

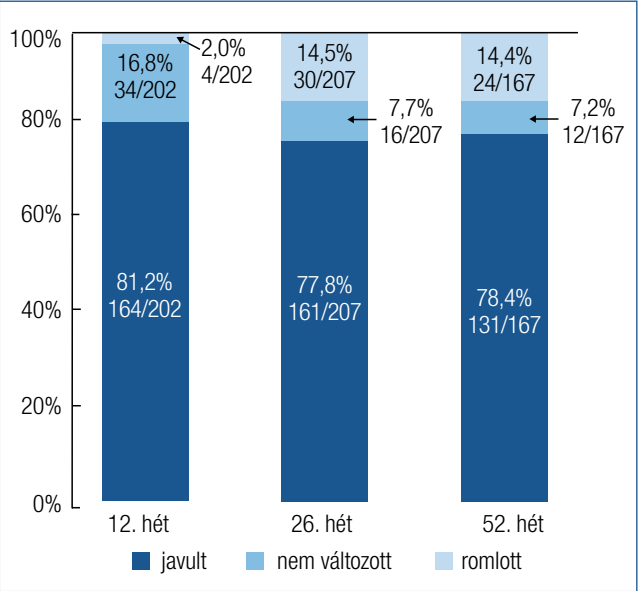
klinikai remissziót elérő betegek arányára vonatkozó adatokat mutatja be. A bevonáskor a betegek 57,8 %-ának (129/223) volt aktív perianális betegsége (PDAI >4). Ez az arány 20,6%-ra (41/199; $X^2=60,638$; $p<0,001$), 17,2%-ra (34/198, $X^2=32,596$; $p<0,001$), és 19,6%-ra (32/163; $X^2=56,566$; $p<0,001$) csökkent a 12., a 26. és az 52. hétre. A 26. hétre reagáló betegek körében hasonló csökkenés igazo-

lódott. Az aktív perianális betegség aránya azonban nem csökkent a 26. héten a sikertelen kezelést tapasztalók körében. A 3. ábra az aktív perianális betegségben szenvedő betegek arányát mutatja a kiindulási időpontban, valamint a 12., a 26. és az 52. héten mért adatok szerint. Fontos kiemelni, hogy a betegek 81,2%-a (164/202), 77,8% (161/207) és 78,4%-a (131/167) tapasztalt javulást

3. ábra: Aktív perianális betegségben szenvedők aránya a kiindulási időpontban, a 12., a 26. és az 52. héten



4. ábra: A betegek tapasztalatai a 12., a 26. és az 52. héten



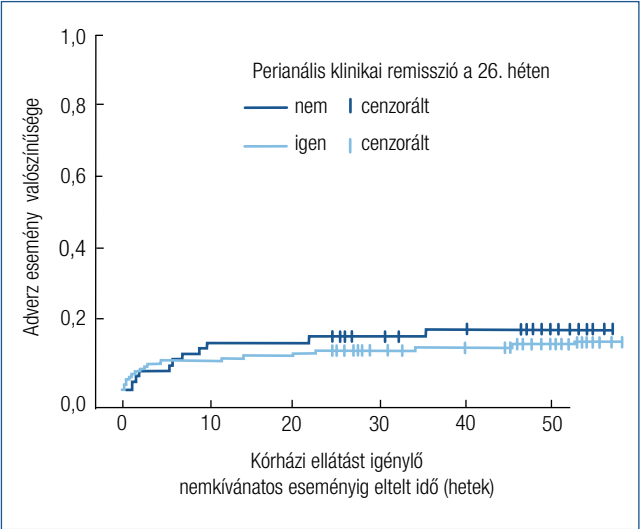
a szubjektív tünetekben, míg 16,8%-a (34/202), 7,7%-a (16/207) és 7,2%-a (12/167) nem tapasztalt változást a 12., a 26. és az 52. hétig. A 4. ábra a betegek tapasztalatait mutatja be.

Biztonság
Összességében 204 betegévet regisztráltunk, míg 13,5%-ban (14,7/100 betegév) jelent meg kórházi kezelést igénylő AE a követés során. Az AE-k megjelenéséig eltelt idő mediánja 51,1 hét (IQR: 27,9–52,9) volt a kezelés után. Az AE-k előfordulása azonos volt a 26. héten elért perianális klinikai remisszió szerint rétegzett csoportok esetében ($X^2=0,522$; $p=0,47$). Az AE-k előfordulása kapcsolatot mutatott a magasabb kiindulási PDAI-pontszámmal (HR: 1,148; 95% CI: 1,021–1,290), míg az aktív dohányzás (HR: 0,227; 95% CI: 0,054–0,957) csökkent kockázattal párosult. A 3. táblázat az AE-k további részleteit mutatja be, míg az 5. ábra az AE-k megjelenéséig eltelt idő görbét szemlélteti a 26. héten bekövetkezett perianális klinikai remisszió szerint.

3. táblázat: Kórházi ellátást igénylő nemkívánatos események száma és részletei a követés során

	Esemény (betegszám=223)	Incidenciaarány/100 betegév (teljes betegév=204,2)
Összes nemkívánatos esemény	30	14,7
Perianális tályog	14	6,9
Perianális fájdalom	9	3,9
Perianális haematoma	2	0,49
Megnövekedett perianális váladékozás	1	0,49
Pulmonális embólia	1	0,49
Invazív ductalis carcinoma	1	0,49
Húgyúti traktus fertőződése	1	0,49
Spontán abortusz	1	0,49

5. ábra. Kórházi ellátást igénylő nemkívánatos eseményig eltelt idők a 26. héten bekövetkezett perianális klinikai remissziók szerint ($X^2=0,522$; $p=0,47$)



Megbeszélés

Jelen multicentrikus kohorszvizsgálatban retrospektív módon elemeztük az MSC-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát perianális, fisztulázó CD-ben egyéves utánkövetési idővel. Összesen 6 centumból és 3 országból 223 beteget vontunk be a vizsgálatba konszekutív módon. A primer végpontként elemzett perianális klinikai remisszió aránya a 26. és az 52. héten 72,2%, illetve 62,3% volt, amely negatív összefüggést mutatott az antibiotikumhasználat, a kiindulási emelkedett PDAI-pontszámmal, az előkészítés és a műtét között eltelt idővel, valamint az elágazó fisztulák jelenlétével. AE a betegek 13,5%-ánál fordult elő, leggyakrabban perianális tályogot és végbéltáji fájdalmat jelentettek a betegek. Az AE-k előfordulása a kiindulási emelkedett PDAI-pontszámmal állt összefüggésben. Több klinikai vizsgálatot végeztek az MSC-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelésére a perianális fisztulával rendelkező, CD-ben szenvedő betegek

körében. Az ADMIRE-CD placebokontrollált klinikai vizsgálatban 212 fő, CD-ben szenvedő beteg vett részt. A 24. héten a 107 fő, darvadstrocellel kezelt betegcsoportból a placebóval kezettekhez (43%) képest nagyobb arányban (55%) érték el klinikai remissziót (az összes kezelt külső nyílás záródását) (9). Érdekes módon az ADMIRE-CD vizsgálat hosszú távú kiterjesztett vizsgálata 80%-os klinikai remissziós arányról számolt be az 52. héten az MSC-vel kezelt csoportban (11).

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban fibrinragasztót alkalmaztak az MSC-kezelés után a sipolyok lezárására. Bár a kutatás a fibrinragasztóval összefüggésben előnyről számolt be, a retrospektív, utánkövetéses értékelés azt mutatta, hogy a betegek nagy hányadánál nem sikerült a járatok tartós záródását elérni (11/21 vs. 10/13). Fontos kiemelni, hogy a vizsgálati populáció nem korlátozódott a CD-ben szenvedő betegekre (27, 28). Továbbá metaanalízisekkel és szisztematikus áttekintésekkel értékelték a darvadstrocelkezelés hatékonyságát, amely a placebóhoz képest előnyt mutatott a sipolyok gyógyulásában (29–31). Vizsgálatunkban a betegek 72,2%-a volt klinikai remisszióban a 26. héten, míg ez az arány az 52. hétre 62,3%-ra csökkent. Bár a klinikai válasz aránya a 26. héten 84,8% volt, ami magasabb volt, mint az ADMIRE-populációban (69% vs. 55%), fontos kiemelni, hogy a használt végpont szigorúbb volt a regisztrációs tanulmányban (a kezelt traktusok 50%-ának a záródása).

Ennek ellenére az ADMIRE-II globális, randomizált, kontrollált vizsgálat nem tudta igazolni az MSC-kezelés szuperioritását a placebóval összehasonlítva (kombinált remissziós arány a 24. héten: 48,8% vs. 46,3%). Bár ez megkérdőjelezi az eljárás létjogosultságát, a teljes publikáció még nem áll rendelkezésünkre. Bár az ADMIRE-II vizsgálatban a klinikai remissziós arányok alacsonyabbak voltak, a rendelkezésre álló néhány, valós klinikai környezetből származó adat a magasabb hatékonyság mellett szól. Ez összhangban van a forgalomba hozatalt követő INSPIRE-regiszter adataival és az ADMIRE-CD betegeinek retrospektív elemzésével (INSPECT), amely 76,6%-os és 67,4%-os klinikai remissziós arányt jelzett egy év elteltével (32). Mivel azonban az INSPIRE adatait még nem publikálták, a való életből származó adatok továbbra is korlátozottan érhetők el, hiszen csak néhány publikáció számol be valós tapasztalatokról, amelyekben átlagosan kevesebb mint 100 betegről közölnek adatokat.

Mindkét ADMIRE-vizsgálat a klinikai és radiológiai remisszió (<2 cm-es folyadékgyülemek hiánya) mint elsődleges végpontok kombinációjával értékelte a hatékonyságot, ami lehetetlenné tette a mi eredményeinkkel való megfelelő összehasonlítást. Ráadásul MRI vizsgálatot csak a betegek 10,8%-ánál (24/223) végeztünk az utánkövetés során, és a módosított Van Assche-pontszám csak a betegek 7,2%-ánál (16/223) állt rendelkezésünkre. Így radiológiai jellemzőket tartalmazó statisztikai elemzést nem végeztünk.

A regisztrációs vizsgálatok hatékonysága és a valós klinikai adatok közötti ellentmondások feloldása érdekében tanulmányunkban több kovariánst is értékeltünk a kezelése sikerességének előrejelzése céljából. Először: a ma-

gasabb kiindulási PDAI-pontszám, a kezeléskor alkalmazott antibiotikumhasználat, a sipolyok magasabb száma és az elágazó fisztulák jelenléte, a kezelés elhúzódása, a női nem és a megelőzően alkalmazott biológiai terápia rosszabb klinikai kimenetekkel járt együtt. Másodszor: bár úgy tűnt, hogy a külső nyílások magasabb száma előre jelzi a sikertelen kezelést a 26. héten, ez nem volt egyértelmű a változók ferde eloszlása miatt (három traktus a betegek mindössze 7,6%-ánál). Harmadszor: a biológiai terápiák korábbi alkalmazása potenciálisan szelektálhatja az agresszívabb betegséglefolyású betegeket. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni az MSC-kezelést megelőző farmakológiai kezelések lehetséges hatását (34). Ezen eredmények alapján a kezdeti perianális klinikai aktivitás, valamint a sipolyok száma és az elágazódás figyelembevételével segíthet a potenciálisan jobb kezelési kimenetelű betegek kiválasztásában, míg a megfelelő antibiotikumhasználat megfontolandó. A kohorszunkban észlelt magasabb hatékonyság okainak vizsgálatok megfontolható az ADMIRE-CD vizsgálatokhoz hasonló populációs jellemzők jelenléte. Mivel a betegek nagy hányada anti-TNF biológiai terápiában részesült, a klinikai és biokémiai aktivitási paraméterek alacsonyak voltak, és a fisztulák jellemzői is hasonlóak voltak. Mindazonáltal pontos összehasonlítás szükséges a teljes ADMIRE vizsgálati populációval.

Jelen tanulmányban a populációnk 69,1%-át a magas szintű, tercier központban kezelt betegek tették ki (ahol >150 beteget kezeltek darvadstrocellel). Ezen csoportban a kohorsz többi eleméhez képest magasabb hatékonyságot mértünk. Bár egyértelmű statisztikai szignifikancia nem határozható meg, mégis felvetődik a kolorektális sebészek, gasztroenterológusok és radiológusok tapasztalata a kezelést végző központban, amely hatással lehet a kezelés kimenetelére.

A perianális fisztulák klinikai lefolyása és a tünetek közötti összefüggést korábbi tanulmányok vizsgálták, amelyekben a <4-es PDAI-pontszámot inaktív betegségnek tekintették. Az ADMIRE klinikai vizsgálatban a PDAI-pontszám a kezelés után csökkent. A placebóval végzett vizsgálatban azonban <1-es csökkenést figyeltek meg (ADMIRE-CD 24. hét: -2,4 vs. -1,2; 52. hét: -2,3 vs. -1,4). Vizsgálatunkban a <4-es PDAI pontszámmal rendelkező betegek aránya nőtt a kezelés után, és az 52. hétig perzisztált (57,8%–19,6%), míg a nem reagáló egyének tekintetében nem észleltünk jelentős javulást.

Mindkét ADMIRE-publikációban a betegek viszonylag magas aránya ért el klinikai remissziót a kontrollcsoportokban (<40%) darvadstrocelkezelés nélkül. Ez az eredmény a kezelés előtt elvégzett, szigorú sipolyjárat-küretálás hatásával magyarázható. Ezért a kohorszunk magas eredményességi arányának hátterében álló potenciális okok között meg kell említeni a preparációs műtét fontosságát.

A szakirodalomban a betegek által jelzett tünetek és az életminőség értékelése korlátozott mértékben érhető el. Egy francia kísérleti vizsgálat során, amelyben 27 fő, perianális fisztulával rendelkező, CD-ben szenvedő beteg vett részt, a kezelés után jelentős javulást értek el a

betegek életminőségében (CAF-QoL). Ez az adat összhangban van a mi vizsgálatunkkal, amelyben a betegek 77,8–81,2%-a tapasztalta a klinikai tünetek javulását, magas szintű elégedettség mellett (17). Az ADMIRE-CD vizsgálatok az IBD életminőségi (IBDQ) pontszámának javulását mutatták a kezelés után a 26. héten (átlagos különbség: 3,8). Ugyanakkor a placebóval végzett vizsgálatban is megfigyelhető volt a pontszám csökkenése (átlagos különbség: 4,0) (10).

Jelen kohorszunkban a biztonságossági profil megnyugtató volt, az AE-k összesített előfordulási aránya 14,7/100 betegév volt. Az esetek többségében tályogról és proctalgiairól számoltak be, ami összhangban van az ADMIRE-CD vizsgálat eredményeivel. Egy svájci kohorszban herekarcinómáról és citomegalovírus által okozott fertőzésről közöltek adatokat (15), míg a vizsgálatunkban az emlő invazív ductalis karcinómáját és a húgyutakban kialakuló fertőzést figyelték meg. Ezen mellékhatások darvadstrocelkezeléssel való összefüggése azonban valószínűtlen. Emellett egy esetben tüdőembóliát regisztráltak, ami összefüggésbe hozható lehet a műtéti eljárással és a kórházi felvétellel. Ezen eredmények arra utalnak, hogy az MSC-kezelés jól tolerálható.

Végezetül: jelen tanulmány számos erősséggel bír. Először is: ez volt a legnagyobb való életből származó vizsgálat a darvadstrocel hatékonyságáról és biztonságosságáról a fisztulázó CD-ben. Másodszor: regressziós elemzéseket végeztünk a lehetséges kovariánsok és zavaró tényezők kiküszöbölésére, a lehetséges prediktorok kiválasztására és az I. típusú hiba csökkentésére. Harmadszor: viszonylag hosszú követési időszakot és szigorú betegkiválasztást alkalmaztunk a torzító hatások csökkentése érdekében, míg a pragmatikusan választott végpontok segítettek a való életből származó következtetések levonásában.

Ennek ellenére meg kell jegyezni néhány korlátozó tényezőt. Először: a bevont betegek nagy száma ellenére a bevont központok száma viszonylag alacsony volt, és a kezelési volumen is eltérő volt. Másodszor: a retrospektív vizsgálat nem tette lehetővé, hogy pontos következtetéseket vonjunk le, hanem csak lehetséges magyarázatokat tudunk nyújtani. Harmadszor: nem volt lehetőség az egyes központok tapasztalatai közötti különbségek konkrét elemzésére, amelyek egyértelműen befolyásolták a kezelés hatékonyságát és a biztonságossági kérdéseket. Negyedszer: a vizsgálat „való élet” jellege miatt nem használtunk kontrollcsoportot a kezeléssel kapcsolatos kovariánsok, például a spontán sipolyzáródások vizsgálatára. Ezen korlátozások ellenére tanulmányunk szilárd, valós bizonyítékot szolgáltat a darvadstrocel perianális, fisztulázó CD-ben történő alkalmazására.

Fontos megjegyezni, hogy az ellentmondó klinikai vizsgálati eredményeket alapul véve a gyártó globálisan, önként, bizonytalan időre visszavonta a darvadstrocelkezelésre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyét. A kezelés létjogosultsága megkérdőjelezhető, a PFCD ellátása továbbra is kihívás marad. Kielégítetlen igény áll fenn továbbra is korszerű, hatékony és tartós kezelési modalitások kifejlesztésére, ezen keresztül a PFCD-vel élő betegek életminőségének javítására.

Következtetés

Eredményeink alapján a darvadstrocelkezelés hatékonyságára vonatkozó adatok magasabbak voltak, mint az ADMIRE-vizsgálatok adatai. A Crohn-betegségben szenvedők több mint 80%-a részesült a kezelés előnyeiből. Ugyanakkor a placebóval kezelt betegeknél a sipolyok spontán záródása továbbra is magas az irodalomban, feltehetően a sipolyok szigorú kürettálása miatt. Ezenkívül a biztonsági profil megnyugtató, míg a betegek elégedettsége magas volt. Bár a retrospektív vizsgálat miatt pontos következtetéseket nem lehet levonni, a kezelés sikerének előzetes értékelésében és a betegkiválasztásban több szempont szerepét is célszerű figyelembe venni. Azok a betegek, akiknek a perianális klinikai aktivitása a kiindulási időpontban alacsonyabb, és a sipolyok száma alacsonyabb, jobb eredményeket érhetnek el az MSC-kezelést követően. A transzplantációt közvetlenül megelőző preparációs műtét és az antibiotikumok megfelelő alkalmazásának jelentőségét mindenképpen hangsúlyozni kell. Összefoglalva: a perianális betegségben szenvedő CD-s betegek kezeléséhez multidiszciplináris orvosi és sebészeti megközelítésekre van szükség.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők hálásak Tóth-Káli Csillának, Csorba Brigittának és Ördög Krisztinának a tanulmány során nyújtott támogatásért (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Magyarország).

Adatmegosztás:

Az MT a cikk garanciavállalója. Minden szerző elolvasta és elfogadta a kézirat benyújtott változatát. Az adatok nem oszthatók meg nyilvánosan a vizsgálatban részt vevő személyek magánéletének védelme érdekében. A cikk alapjául szolgáló adatok a megfelelő szerzőhöz intézett észszerű kérésre megosztásra kerülnek.

Támogatás:

Jelen tanulmányt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (támogatási azonosítók: 125377 és 143549 MT-nek, 129266 BA-nak, 134863 FK-nak), az Emberi Erőforrások Minisztériumának Új Nemzeti Kiválósági Program (UNKP-23-3 -SZTE-268 és EKÖP-368 BP-nek, UNKP-22-4 -SZTE-293 BR-nak, UNKP-23-3-SZTE-317 RT-nak, UNKP-22-4-SZTE-296 FA-nak), valamint a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karának Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00598/19/5) és Hetényi Géza Kutatási Ösztöndíj (FK, RM és BA részére) támogatásaival végeztük. A projekt az EU Horizont 2020 kutatási és innovációs program által a 739593 számú támogatási megállapodás keretében kapott támogatást.

Érdeklőségek:

MT, FK, NM előadói tiszteletdíjat kapott a Takeda cégtől. NM pályázati támogatást kapott a Takeda cégtől. BP, CSS, DS, ZS, RT, FB, SP, MP, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, SZZ, GYL, KV, AT, PZ, SZÁ nem rendelkezik érdeklőséggel.

Irodalom

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7): 1088–1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
2. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019; 68(3): 423–433. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315568>
3. HELLERS G, BERGSTRAND O, EWERTH S, HOLMSTRÖM B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21(6): 525–527. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.525>
4. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11(5): 222–226. <https://doi.org/10.1007/s003840050051>
5. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(11): 652–664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>
6. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1503–1507. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.024>
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1): 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
8. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(2): 155–168. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
9. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10051): 1281–1290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
10. Panés 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; 154(5): 1334–1342.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>
11. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binec M, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(5): 713–720. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325>
12. Wang H, Jiang HY, Zhang YX, Jin HY, Fei BY, Jiang JL. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14(1): 103. (Published 2023 Apr 26.) <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03331-6>
13. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(5): 629–640. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093>
14. Serclova Z, Garcia-Olmo D, Chen ST, et al. OP18 Efficacy and safety of darvadstrocel treatment in patients with complex perianal fistulas and Crohn's Disease: results from the global ADMIRE-CD II phase 3 study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024; 18, Supplement 1: i34–i35.
15. Cabalzar-Wondberg D, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Schreiner P. Allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: A case series. *Colorectal Dis* 2021; 23(6): 1444–1450. <https://doi.org/10.1111/codi.15587>
16. Schwandner O. Stem cell injection for complex anal fistula in Crohn's disease: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(24): 3643–3653. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3643>
17. Fathallah N, Akaffou M, Haouari MA, et al. Deep remission improves the quality of life of patients with Crohn's disease and anoperineal fistula treated with darvadstrocel: results of a French pilot study. *Tech Coloproctol* 2023; 27(12): 1201–1210. <https://doi.org/10.1007/s10151-023-02765-7>
18. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology* 1976; 70(3): 439–444.
19. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A–36A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
21. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1–12. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800630102>
22. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22(3): 183–191.
23. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol* 1995; 20(1): 27–32.
24. van Rijn KL, Lansdorp CA, Tielbeek JAW, et al. Evaluation of the modified Van Assche index for assessing response to anti-TNF therapy with MRI in perianal fistulizing Crohn's disease. *Clin Imaging* 2020; 59(2): 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.10.007>
25. Jebb AT, Ng V, Tay L. A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019. *Front Psychol* 2021; 12: 637547. (Published 2021 May 4.) <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637547>
26. Losco A, Viganò C, Conte D, et al. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(5): 742–749. <https://doi.org/10.1002/ibd.20826>
27. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(1): 79–86. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181973487>
28. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(5): 595–600. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1350-1>
29. Wang H, Jiang HY, Zhang YX, Jin HY, Fei BY, Jiang JL. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [published correction appears in *Stem Cell Res Ther*. 2024 Feb 16;15(1):45]. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14(1): 103. (Published 2023 Apr 26.) <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03331-6>
30. Cao Y, Su Q, Zhang B, Shen F, Li S. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 32. (Published 2021 Jan 7.) <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02095-7>
31. Fousekis FS, Mpakogiannis K, Lianos GD, et al. Effectiveness and safety of darvadstrocel in patients with complex perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2024; 37(1): 46–53. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0850>
32. Fathallah N, Zmora O, Baumgart DC, et al. INSPIRE: Preliminary data from an observational post-marketing registry on the effectiveness and safety of darvadstrocel in patients with Crohn's Disease and complex perianal fistulas. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024; Supplement 1: i191–i193.
33. Panés J, Bouma G, Ferrante M, et al. INSPECT: A Retrospective Study to Evaluate Long-term Effectiveness and Safety of Darvadstrocel in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated in the ADMIRE-CD Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(11): 1737–1745. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab361>
34. Johnson V, Webb T, Norman A, et al. Activated Mesenchymal Stem Cells Interact with Antibiotics and Host Innate Immune Responses to Control Chronic Bacterial Infections. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9575. (Published 2017 Aug 29.) <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08311-4>