

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184: V05210392

# Behandling af perianale fistler med mesenkymale stamceller

Helene Rask Dalby<sup>1</sup>, Helene Perregaard<sup>2</sup>, Anders Dige<sup>3</sup>, Kikke Bartholin Hagen<sup>4</sup>, Andreas Nordholm-Carstensen<sup>4</sup> & Lilli Lundby<sup>1</sup>

1) Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 2) Kirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 3) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Abdominalcenter K, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2022;184: V05210392

### HOVEDBUDSKABER

- Sfinkterbevarende behandlinger af perianale fistler har succesrater på omkring 50%.
- Behandling med stamceller og friskhøstet fedtvæv er ligeværdig med eksisterende metoder og lettilgængelig, med få risici.
- Stamceller og friskhøstet fedtvæv kan anvendes, når andre metoder ikke er anvendelige.

Patienter med analfistler har ofte væsentlig nedsat livskvalitet som følge af smerter og sivning af pus og afføring fra fistelgangen [1]. Analfistler kan være vanskelige at behandle. Spaltning af komplekse fistler har højt helingspotentiale, men indebærer høj risiko for skade på sfinktermuskulaturen med deraf følgende risiko for inkontinens, hvorfor sfinkterbevarende indgreb anbefales. Ved disse ses dog manglende heling og høj recidivrate [2, 3], hvorfor nye mere effektive behandlingsmodaliteter efterspørges.

Patogenesen for udvikling af kryptoglandulære analfistler er ukendt, men i teorien opstår de på baggrund af kronisk inflammation i analkirtlerne [4-6]. Fistler ved Crohns sygdom (CS) kan tillige opstå på baggrund af sygdomsaktivitet i rectum og analkanalen [6].

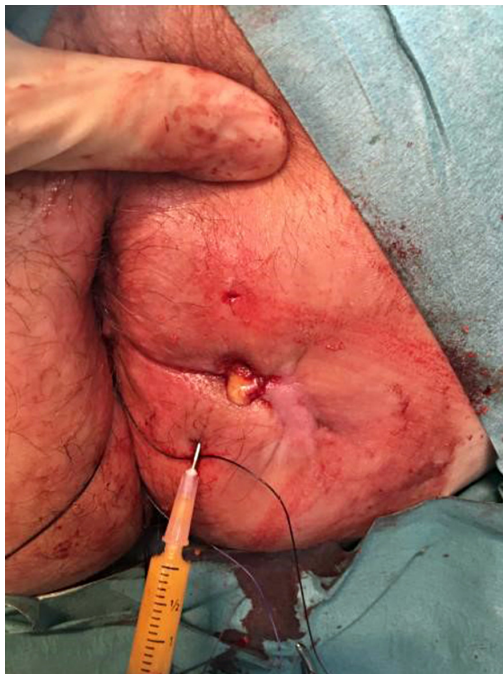
Ved behandling tilstræbes heling af fistelgangen med samtidig bevarelse af kontinensen [7]. Behandlingen er i de fleste tilfælde primært kirurgisk, men hos patienter med CS vil behandlingen oftest være en kombination af kirurgi og medicinsk behandling [8]. Der eksisterer adskillige sfinkterbevarende teknikker. Fælles for dem alle er, at helingsraterne er omkring 50% efter seks mdr. I det seneste årti har der været en stigende interesse for anvendelsen af regenerativ medicin i behandlingen af analfistler med stamceller og friskhøstet autologt fedtvæv. Denne artikel belyser den aktuelle status for behandling af perianale fistler med mesenkymale stamceller og friskhøstet fedtvæv.

### BAGGRUND FOR BEHANDLING MED STAMCELLER OG FRISKHØSTET AUTOLOGT FEDTVÆV

Stamcellebehandling er under hastig udvikling, herunder for analfistelsygdom [3, 9-11]. Særligt er behandling med opdyrkede autologe og allogene stamceller udvundet fra subkutant fedtvæv (adipose-derived stem cell (ASC)) undersøgt [9]. Den specifikke virkningsmekanisme er ukendt [12]. Antagelsen er, at ASCs udøver

antiinflammatoriske og immunoregulerende funktioner og herved inducerer healing [13].

Effekten er bedst underbygget hos patienter med underliggende CS [3, 9, 13-15], men resultater af studier har indikeret tilsvarende effekt ved behandling af kryptoglandulære fistler [16, 17].



Injektion af stamceller.

## STAMCELLER TIL BEHANDLING AF PERIANALE FISTLER

Subkutant fedtvæv til isolation af ASCs er hos de fleste patienter let tilgængeligt. 80-100 ml fedtvæv udtages ved fedtsugning, hvilket tager omkring 20 min. Herefter isoleres stamcellerne og opdyrkes over dage til uger [9, 11]. Begrænsninger for behandling med autologe ASCs er behovet for laboratoriefaciliteter, samt at patienten skal under generel anæstesi både i forbindelse med stamcellehøst og igen ved selve behandlingen af fistlen.

Allogene ASCs er et alternativ, hvor der anvendes opdyrkede stamceller fra en donor. Behandling med allogene ASCs har den fordel sammenlignet med autologe, at den ikke kræver forudgående høst af stamceller, laboratoriefaciliteter eller tid til opdyrkning. Man har så at sige et »hyldeprodukt«, som er klar til brug [13]. Allogene stamceller til behandling af analfistler ved CS er kommercielt tilgængelige, men har ikke vundet stor udbredelse, nok primært grundet prisen, som p.t. er på knap 600.000 kr. pr. behandling. Behandlingen tilbydes på nuværende tidspunkt med baggrund i Medicinrådets vurdering ikke i Danmark [18].

## FRISKHØSTET FEDTVÆVSTRANSPLANTATION TIL PERIANALE FISTLER

Et alternativ til ovenstående behandlinger er injektion af friskhøstet autologt fedtvæv. Denne metode har nogle fordele i forhold til anvendelse af autologe og allogene dyrkede stamceller. Høst af fedtvævet består af en fedtsugning af 40-60 ml fedtvæv. Efterfølgende præpareres lipoaspiratet i fem minutter (centrifugering, fjernelse af væskefraktionen og mekanisk homogenisering af fedtvævet), hvorefter det er klar til brug. Således kan både høst af fedtvæv og behandling af fistlen klares i én operation [11, 19, 20]. Metoden kræver ikke laboratoriefaciliteter, og omkostningerne er begrænset til skønsmæssigt 7.500 kr. pr. behandling. Metoden blev introduceret i Danmark på Aarhus Universitetshospital i 2014 [20] og er siden blevet udbredt til flere hospitaler. Aktuelt afprøves metoden på flere sygehuse i Danmark i et randomiseret, placebokontrolleret studie på patienter

med CS (ClinicalTrials NCT03904212).

Behandlingseffekten af injiceret friskhøstet autologt fedtvæv medieres formentlig af stamceller i fedtvævet. Fedtvævet indeholder dog også en heterogen gruppe af andre celler, såsom adipocytter, preadipocytter, endotelceller, fibroblaster, vaskulære glatmuskelceller og immunceller, der også kan bidrage til den observerede behandlingseffekt [21].

## VELEGNED PATIENTER

Behandling med mesenkymale stamceller eller friskhøstet fedtvæv kan tilbydes patienter med komplekse perianale fistler, der ikke er tilgængelige for simpel fistulotomi. For nærmere definition af fistelklassifikation se statusartikel ved *Perregaard et al* [22]. Patienterne behandles forud for operationen med anlæggelse af seton og curettage gennem en periode for at sikre adækvat drænage og konsolidering af fistelgangen.

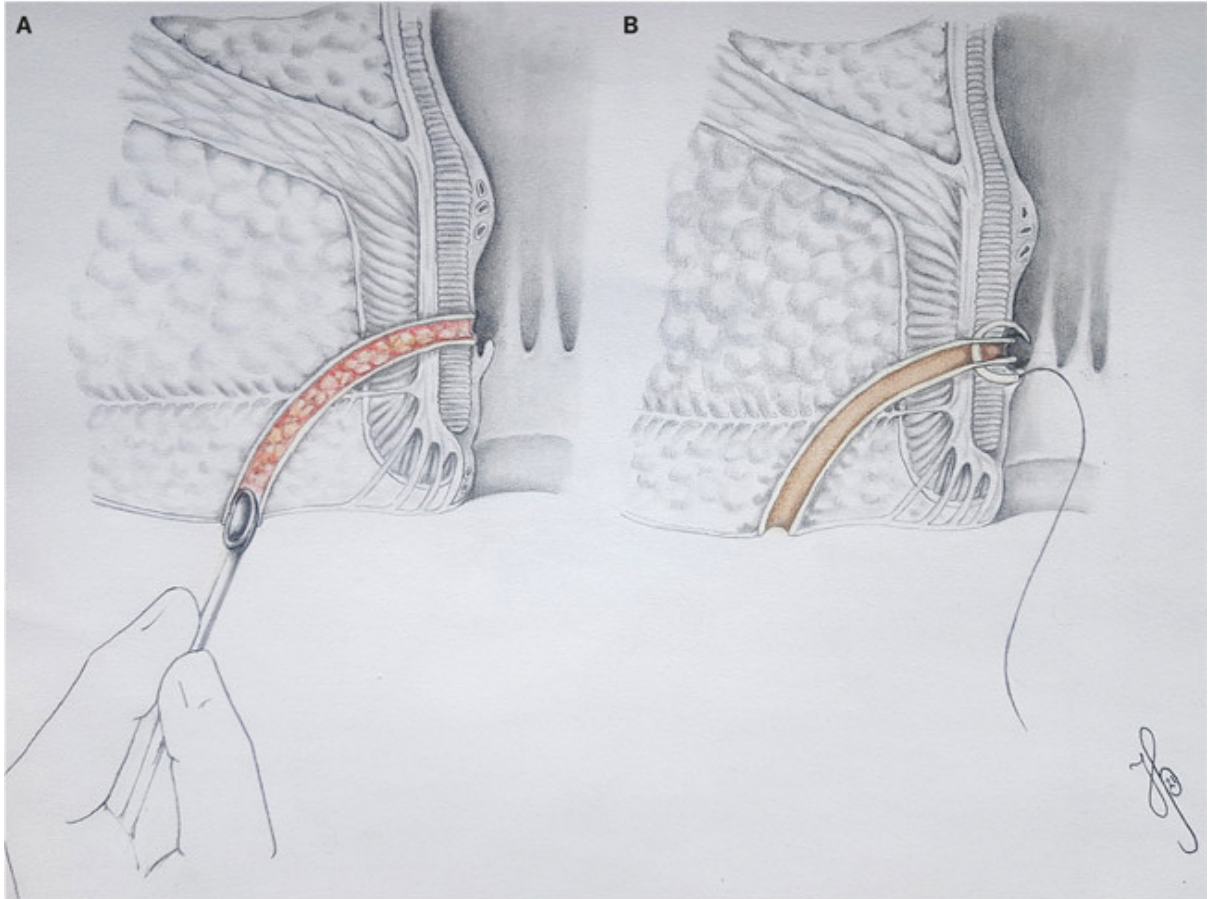
Patienterne skal have tilstrækkeligt subkutant fedt til, at fedtsugning er muligt, for at metoderne baseret på autolog behandling kan anvendes. Derfor kan behandling hos undervægtige personer være betinget af, at de øger deres fedtmasse. Det er velkendt, at rygning nedsætter chancerne for heling, hvorfor man i Danmark forudsætter minimum otte ugers rygeophør forud for behandling [20].

På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at en bestemt behandlingsmodalitet af perianale fistler er de andre overlegne [23-26]. Vores erfaring er, at behandling med autologt fedtvæv har en teknisk fordel hos patienter med større fibrotiske interne åbninger eller betydende arvæv i enten analkanalen eller det intersfinkteriske rum efter tidligere kirurgi. Vi antager, at en lignende teknisk fordel opnås med stamcellebehandling.

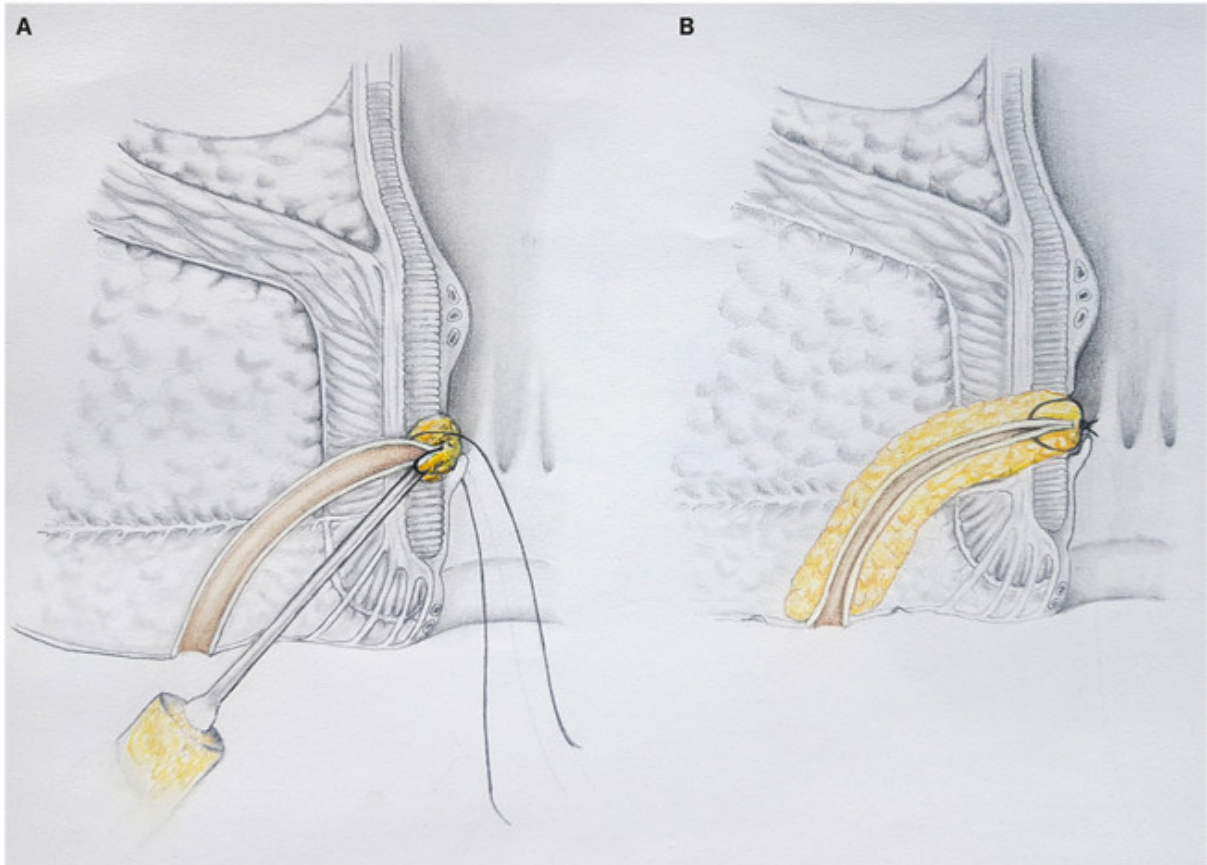
## OPERATIV TEKNIK

Ved behandling med mesenkymale stamceller eller friskhøstet fedtvæv placeres patienten i enten frøleje eller stensnitleje alt efter fistlens placering. Proceduren foretages i generel anæstesi som et dagkirurgisk indgreb. Fistlen curetteres efterfulgt af suturlukning af den interne åbning (**Figur 1**). Herefter injiceres enten mesenkymale stamceller eller frisk fedtvæv omkring fistlen i hele dens forløb (**Figur 2**) [3, 9, 11, 13-16]. Behandlingen tager under 20 min.

**FIGUR 1** A. Oprensning af fistelgangen med curretage. B. Suture placeres ved den interne åbning og gøres klar til at blive knyttet som sidste led i proceduren.



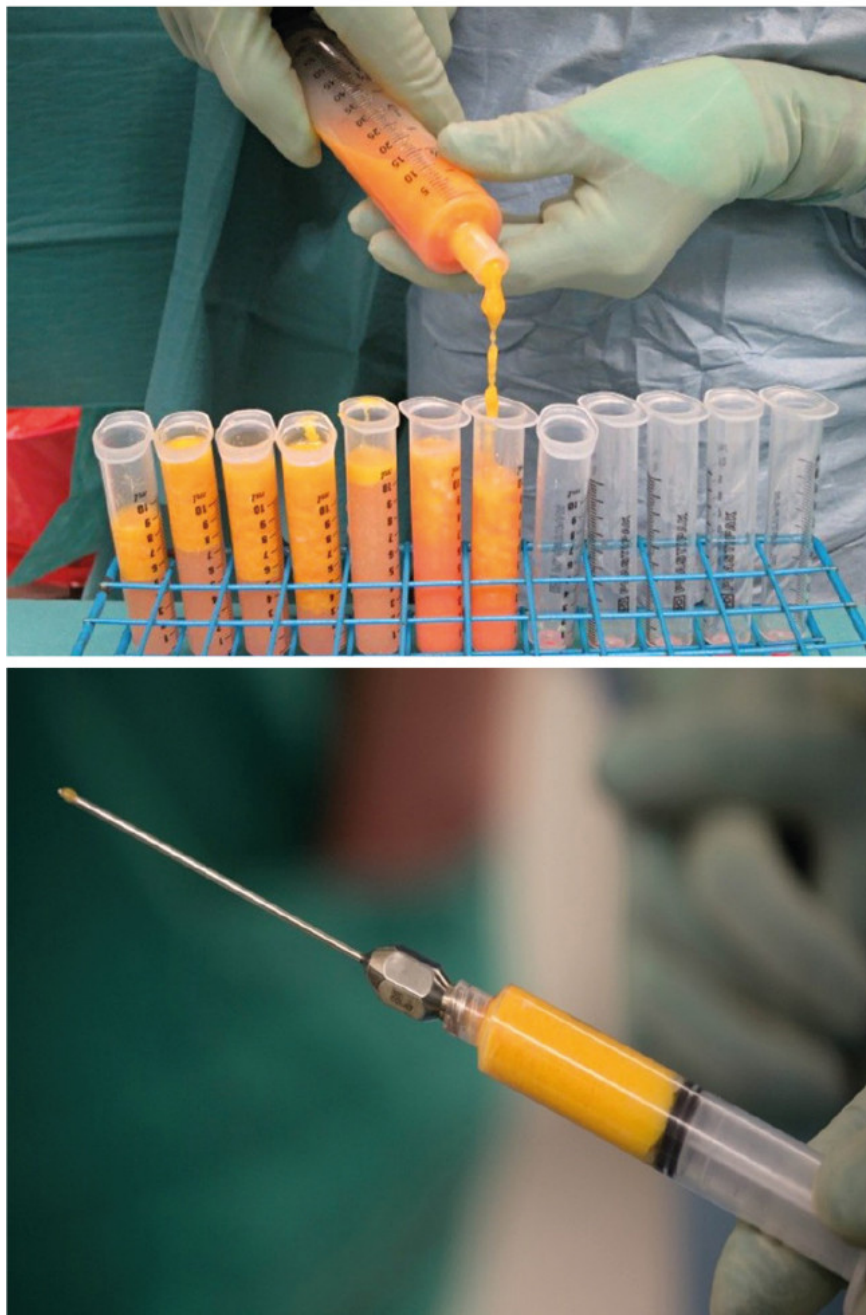
**FIGUR 2 A.** Transperianal injektion af stamceller udvundet fra subkutan fedtvæv eller friskhøstet fedtvæv rundt om den interne åbning og langs hele fistelgangen så tæt på lumen som muligt på alle niveauer langs fistelgangen. **B.** Suturen ved indre fistelåbning knyttes, og proceduren afsluttes.



Ved behandling med friskhøstet fedtvæv indledes med fedtsugning fra abdomen, flankerne eller inderlår, hvorefter fedtvævet præpareres ved centrifugering, fjernelse af væskefase og manuel homogenisering (Figur 3). Høst af fedtvæv og præparation tager omkring 30 min. Der gives profylaktiske antibiotika peroperativt og fem dage postoperativt. Smerter kuperes som udgangspunkt med håndkøbsanalgetika.



**FIGUR 3** Præparation af autologt fedtvæv.



Mikrofragmenteret fedt opnås ved, at man i forbindelse med høst af fedtvævet processerer det gennem et særligt filter (Lipogems processing kit), som reducerer størrelsen af fedtvævet og fjerner oliesubstanser og blodrester.

#### **RESULTATER AF BEHANDLING MED STAMCELLER UDVUNDET FRA SUBKUTANT FEDTVÆV**

Effekten af autologe ASCs er undersøgt i flere ukontrollerede studier hos patienter med CS. I et studie med 12 patienter fandt man en helingsrate på 83% ved seks måneders followup [14], og et andet studie med 26 patienter fandt en helingsrate på 88% ved 12 måneders followup [27]. Der foreligger kun et randomiseret forsøg med autologe ASCs. Her blev 183 patienter med en enkelt kompleks kryptoglandulær fistel randomiseret til ASCs med

eller uden fibrinlim eller fibrinlim alene. 62% af patienterne fik to behandlinger. Man påviste ingen signifikant effekt af behandling med ASCs. Helingsraterne var hhv. 39%, 43% og 37% efter seks mdr. og 57%, 52% og 37% efter 12 mdr. i de tre grupper [11]. I et randomiseret studie med allogene ASCs versus placebo (saltvand) blev 212 patienter med CS inkluderet, og man fandt en statistisk signifikant højere helingsrate på 50% efter allogene ASCs sammenlignet med 36% i placebogruppen efter seks mdr. Henholdsvis 45% og 30% af patienterne i de to grupper havde mere end en ydre fistelåbning [3].

## RESULTATER AF BEHANDLING MED FRISKHØSTET FEDTVÆV

I et enkelt ukontrolleret studie blev ti patienter med CS behandlet med en kombination af friskhøstet fedtvæv og ASCs, og der blev fundet klinisk heling hos 80% og kombineret klinisk heling og heling verificeret på MR-scanning hos 60% efter 48 uger [28]. I et retrospektivt studie undersøgte man behandling med friskhøstet fedtvæv til anovaginale fistler hos 27 kvinder, hvoraf syv havde CS. I alt 21 patienter fik to behandlinger. Man fandt heling hos 77% efter en medianperiode på 20 mdr. [20]. I et prospektivt studie med 21 patienter med CS med én kompleks perianal fistel fandt man heling hos 57% (n = 12) seks mdr. efter sidste behandling. Tretten patienter fik mere end én behandling. Ti patienter fik efterfølgende foretaget MR-skanning, der bekræftede heling [19].

Behandling af kryptoglandulære fistler med friskhøstet, mikrofragmenteret fedtvæv er undersøgt i et ukontrolleret studie, hvor 19 patienter med én kompleks kryptoglandulær fistel fik en behandling. Dette resulterede i heling hos 57% af de patienter, der havde mislykkede tidligere forsøg på lukning (n = 7), og hos 83% af patienter, som fik friskhøstet mikrofragmenteret fedtvæv som første behandlingsforsøg (n = 12) [29]. Effekten af friskhøstet fedtvæv er endnu ikke undersøgt i randomiserede og kontrollerede forsøg.

## KVALITETEN AF STUDIERNE

Kvaliteten af ovenstående studier er varierende. I alle studier vurderes heling ved klinisk undersøgelse, men definitionen af klinisk heling spænder fra blot »ingen sekretion ved kompression i området« [14], »lukning af ydre fistelåbning« [3, 11] og til »lukning af både indre og ydre fistelåbning« [19, 20, 27-29]. De fleste studier vurderer ligeledes radiologisk heling på MR-scanning [3, 11, 14, 19, 28], men også her varierer definitionen fra »mindsket diameter og længde af fistelgangen« [14], »fravær af ansamlinger over 2 cm« [3, 11, 28] og til »ingen væskeførende spor svarende til placeringen af den tidligere fistelgang« [19]. Selektion af patienter er ligeledes varierende. I nogle studier inkluderes kun patienter med én fistelåbning [11, 14, 19, 20, 29], mens man i andre studier tillader flere åbninger [3, 28], ligesom nogle studier inkluderer patienter med tidligere mislykkede lukningsforsøg [11, 28]. Antallet af patienter i studierne er generelt lavt (n = 10-33) [14, 19, 20, 27-29], fraset de to kontrollerede studier med hhv. 200 og 212 patienter [3, 11].

## KOMPLIKATIONER

Mindre alvorlige komplikationer er proktalgi (0-43%) og kortvarig urinretention (<5%) [3, 11, 13, 15, 16, 19, 20, 29]. For allogene ASCs og friskhøstet fedtvæv er der tillige risiko for hæmatom på donorstederne (0-16%) [11, 19, 29]. Risikoen for alvorlige komplikationer i form af behandlingskrævende analabsces er under 5% både ved behandling med mesenkymale stamceller og friskhøstet fedtvæv [3, 11, 13, 15, 16, 19, 20, 29, 30].

## KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Behandling af perianale fistler er kompliceret af fistelgangenes involvering af lukkemusklen, dårlige

helingsrater og hyppige recidiver. Behandling med mesenkymale stamceller og autologt fedtvæv er lovende behandlinger med få bivirkninger, der åbner mulighed for behandling af komplicerede fistler, der tidligere var utilgængelige for endelig kirurgi. Resultaterne af behandling med stamceller og fedtvæv vil formodentligt kunne forbedres i takt med bedre patientseleksion og optimering af teknikkerne. Det er sandsynligt, at proceduren fremover kan tilbydes til patienter med svært komplicerede fistler, hvor andre teknikker ikke er anvendelige. Fremtidige studier vil afklare, om gentagne behandlinger med stamceller og fedtvæv hos disse patienter kan bruges som en »bridge to closing surgery« ved at inducere inflammationskontrol og opheling af blinde udløbere. Der findes i dag kun randomiserede undersøgelser af behandling med stamceller og kun statistisk signifikant effekt dokumenteret for behandling med allogene ASCs. Der pågår flere randomiserede studier, der endeligt vil afklare de stamcellebaserede behandlings potentiale som en fremtidig behandling af analfistler.

**Korrespondance** *Helene Rask Dalby*. E-mail: [helecl@rm.dk](mailto:helecl@rm.dk)

**Antaget** 20. januar 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 4. april 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2022;184: V05210392

## SUMMARY

### Treatment of perianal fistulas with mesenchymal stem cells

Helene Rask Dalby, Helene Perregaard, Anders Dige, Kikke Bartholin Hagen, Andreas Nordholm-Carstensen & Lilli Lundby

*Ugeskr Læger* 2022;184: V05210392

Treatment of perianal fistulas are challenged by insufficient healing and a high rate of relapse. Existing sphincter-sparing procedures have healing rates of around 50%. Treatment with mesenchymal stem cells of both autologous and allogenic origin and freshly collected autologous adipose tissue show both promising healing rates and few complications and may be offered to patients with complicated fistulas not suited for other treatment modalities.

## REFERENCER

1. Owen HA, Buchanan GN, Schizas A et al. Quality of life with anal fistula. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(5):334-8.
2. Andreou C, Zeindler J, Oertli D et al. Longterm outcome of anal fistula – a retrospective study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6483.
3. 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):1281-90.
4. Sugrue J, Nordenstam J, Abcarian H et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017;21(6):425-32.
5. Gottesman L. Classical Cryptoglandular Theory for Anorectal Infection: Reconsidered. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(3):259-61.
6. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1508-30.
7. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):12-20.



8. Lee JL, Yoon YS, Yu CS. Treatment strategy for perianal fistulas in crohn disease patients: the surgeon's point of view. *Ann Coloproctol.* 2021;37(1):5-15.
9. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Garcia LG et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(5):451-4.
10. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P et al. 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.
11. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H et al. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (fatt 1: fistula advanced therapy trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(7):762-72.
12. Garcia-Gomez I, Elvira G, Zapata AG et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(10):1453-68.
13. de la Portilla F, Alba F, Garcia-Olmo D et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(3):313-23.
14. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG et al. Autologous mesenchymal stem cells, applied in a bioabsorbable matrix, for treatment of perianal fistulas in patients with crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;153(1):59-62.e2.
15. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015;149(4):918-27.e6.
16. Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D, Herreros MD et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(3):295-301.
17. Herreros MD, Garcia-Olmo D, Guadalajara H et al. Stem cell therapy: a compassionate use program in perianal fistula. *Stem Cells Int.* 2019;2019:6132340.
18. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende darvadstrocel som mulig standardbehandling til komplekse perianale fistler, 2018. [https://medicinraadet.dk/media/p13budnt/medicinraadets-anbefaling-af-darvadstrocel-til-komplekse-perianale-fistler-vers-10\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/p13budnt/medicinraadets-anbefaling-af-darvadstrocel-til-komplekse-perianale-fistler-vers-10_adlegacy.pdf) (16. okt 2021).
19. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2208-16.e1.
20. Norderval S, Lundby L, Hougaard H et al. Efficacy of autologous fat graft injection in the treatment of anovaginal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2018;22(1):45-51.
21. Grasy J, Kim BS, Pallua N. Content of soluble factors and characteristics of stromal vascular fraction cells in lipoaspirates from different subcutaneous adipose tissue depots. *Aesthet Surg J.* 2016;36(7):831-41.
22. Perregaard H, Dalby HR, Hagen KB et al. Kryptoglandulære analfistler. *Ugeskr Læger.* 2021;183(36):V04210365.
23. Zirak-Schmidt S, Perdawood SK. Management of anal fistula by ligation of the intersphincteric fistula tract – a systematic review. *Dan Med J.* 2014;61(12):A4977.
24. Williams JG, Farrands PA, Williams AB et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2007;9(suppl 4):18-50.
25. Narang SK, Keogh K, Alam NN et al. A systematic review of new treatments for cryptoglandular fistula in ano. *Surgeon.* 2017;15(1):30-9.
26. Garg P. A new understanding of the principles in the management of complex anal fistula. *Med Hypotheses.* 2019;132:109329.
27. Lee WY, Park KJ, Cho YB et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells.* 2013;31(11):2575-81.
28. Serrero M, Grimaud F, Philandrianos C et al. Long-term safety and efficacy of local microinjection combining autologous microfat and adipose-derived stromal vascular fraction for the treatment of refractory perianal fistula in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2335-37.e2.
29. Naldini G, Sturiale A, Fabiani B et al. Micro-fragmented adipose tissue injection for the treatment of complex anal fistula: a pilot study accessing safety and feasibility. *Tech Coloproctol.* 2018;22(2):107-13.

30. Panes J, Garcia-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):1334-42.e4.