

INTERDISZIPLINÄRE THERAPIE PERIANALER FISTELN BEI MORBUS CROHN

PD Dr. med. Benjamin Weixler

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

PD Dr. med. Michael Schumann

Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

1. EINLEITUNG

Burrill Bernard Crohn, ein damals sowohl in *Private Practice* als auch im New Yorker Mount Sinai Hospital praktizierender Gastroenterologe, veröffentlichte im Jahr 1932 einen Artikel zu einer bis dato nicht als Entität erkannten, chronisch verlaufenden, entzündlichen Darmerkrankung. Diese betraf vorrangig das terminale Ileum junger Erwachsener. In der ersten Abhandlung zur später nach ihm benannten Erkrankung beschrieb Crohn anhand des klinischen Verlaufs mehrerer seiner Patienten eine bis dato nicht beschriebene chronisch entzündliche Darmerkrankung [Crohn et al. 1932]. Diese zeigten die uns inzwischen wohlbekanntesten Charakteristika der Morbus-Crohn-(MC-)Erkrankung. Dazu gehören insbesondere die terminale Ileitis, die Ausbildung von entzündlichen, nichttuberkulösen oder nicht tuberkulösen Granulomen, aber auch die Ausbildung von Stenosen sowie Fisteln, welche aufgrund der transmural ausgeprägten Entzündung entstehen können. In diesem Zusammenhang definieren sich Fisteln als nicht natürlicherweise vorbestehende, gangartige Verbindungen zwischen dem Darmlumen und anderen (Hohl-)Organen oder der Körperoberfläche. In der Pathophysiologie stellen die perianalen Fisteln im Vergleich zu anderen MC-Fisteln eine vermutlich weitgehend gleichartige Subgruppe dar, werden aber hinsichtlich

der diagnostischen und therapeutischen Optionen als eigenständige Subgruppe erkannt [Bell et al. 2003, Gi-onchetti et al. 2016, Gomollón et al. 2016, Lichtenstein et al. 2018, Panes und Rimola 2017, Torres et al. 2017]. Die Erstbeschreibung des perianalen MC-Befalls, der für die zumeist jungen Patienten zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität beiträgt und dem Kliniker einen schweren MC-Verlauf ankündigen kann, erfolgte durch Arthur Bissell aus Chicago bereits zwei Jahre nach der Publikation von Burrill Crohn [Bissell 1934].

Mit dieser CME-Fortbildung möchten wir Ihnen einen Überblick über das sehr komplexe Krankheitsbild des perianalen, fistulierenden MC geben und die Erkrankung aus verschiedenen Perspektiven beleuchten. Im Fokus stehen dabei die Immunpathogenese des Fistelleidens, die Anatomie und die Klassifikation von MC-Fisteln und deren Diagnostik sowie medikamentöse und chirurgische Therapieoptionen. Für den Erfolg der Therapie von perianalen Fisteln ist vor allem das interdisziplinäre Management der MC-Patienten von großer Bedeutung. Die CME-Fortbildung soll Ihnen helfen, die für den Patienten optimale Therapie aus den möglichen Therapieoptionen – Immunsuppressiva, Biologika, Stammzelltherapie, chirurgische Möglichkeiten – auszuwählen.

2. EPIDEMIOLOGIE

In Deutschland wurde die Prävalenz für MC kürzlich mit 322 pro 100.000 Einwohner beziffert [Ng et al. 2018]. Gemäß einer populationsbasierten Studie aus Minnesota lag die kumulative Inzidenz eines fistulierenden Verlaufs bei MC bei 33 % nach zehn Jahren Erkrankungsdauer und bei 50 % nach 20 Jahren. Bezogen auf die perianalen Fisteln ergab sich eine kumulative Inzidenz von 20 % nach zehn Jahren und von 26 % nach 20 Jahren [Schwartz et al. 2002]. Die Aufschlüsselung aller Fisteltypen dieser Studie findet sich in Abbildung 1. Demzufolge sind mehr als die Hälfte der Fisteln bei MC auf den perianalen Befall zurückzuführen. Eine weitere Studie aus Neuseeland erbrachte ähnliche Zahlen – perianaler Befall bei 28 % der Patienten nach 20 Jahren – und zeigte ferner, dass 72 % der perianalen MC-Fisteln – und damit fast drei Viertel – nach der Klassifikation der *American Gastroenterological Association* (AGA) als komplex einzustufen sind [Eglinton et al. 2012].

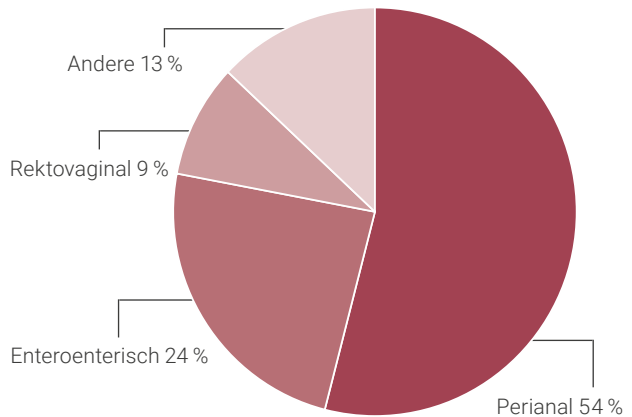


Abb. 1: Anteile der Fisteltypen bei fistulierendem Verlauf eines Morbus Crohn; modifiziert nach [Schwartz et al. 2002].

3. IMMUNPATHOGENESE DES MORBUS CROHN UND FISTELGENESE

Nachdem bereits Burrill Crohn in seiner initialen Arbeit berichtete, zusammen mit den Pathologen des Mount Sinai Hospitals einige Zeit investiert zu haben, um einen MC auslösenden infektiösen Erreger zu isolieren, gelang dies auch in den folgenden Jahrzehnten immer intensiverer Forschung an diesem Krankheitsbild nicht. Dennoch ist klar geworden, dass die Interaktion der intestinalen Mikrobiota mit dem mukosalen Immunsystem zentraler Bestandteil der Pathogenese des MC ist.

3.1. WELCHE TECHNIKEN HABEN FORSCHER ANGEWENDET, UM DIE IMMUNMECHANISMEN BEI MORBUS CROHN ZU VERSTEHEN?

Eine Vielzahl relevanter Arbeiten, die wie aneinandergefügte Puzzlestücke ein immer klarer werdendes Bild

ergeben, kombiniert die Anwendung von Ileitis- und Colitis-Mausmodellen mit der Möglichkeit, diese Mäuse hinsichtlich einzelner Gene bzw. Genfunktionen zu modifizieren. Ferner werden Organoidkulturen sowohl aus murinen als auch aus humanen Operations- oder Endoskopiepräparaten gezüchtet. Eine weitere Säule der MC-Forschung stellen genetische Untersuchungen sehr großer MC-Kollektive (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) sowie der seltenen VEOIBD (*Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease*) dar. Bei VEOIBD manifestiert sich die Erkrankung – anders als bei MC-Fällen des Erwachsenenalters – bereits im Kleinkindalter und ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf die Veränderung eines einzelnen Gens zurückzuführen. Daher können genetische Untersuchungen der VEOIBD schlaglichtartig einen Blick auf die Immunpathogenese dieser Erkrankung erlauben.

3.2. KANN AUF DER BASIS AKTUELLER FORSCHUNG EIN STRUKTURELLER UND FUNKTIONELLER FOKUS IN DER IMMUNPATHOGENESE AUSGEMACHT WERDEN?

Ein Brennpunkt in der Immunpathogenese des MC scheint die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa zu sein. Diese erfüllt eine Vielzahl an Einzelfunktionen [Neurath 2014]. So muss die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa verhindern, dass luminale, potenziell pathogene Erreger wie Bakterien oder Viren das System „kapern“, d. h. diese Darmbarriere überwinden und eine Bakteriämie/Virämie oder gar Sepsis verursachen. Gleichzeitig muss jedoch ein dosierter Austausch möglich sein, um das Immunsystem zu schulen. Hierbei werden Strukturen identifiziert und für spätere Zeiten memoriert, die als „fremd“ bekämpft oder aber als „tolerabel“ akzeptiert werden. Ferner muss die Möglichkeit gegeben sein, Nährstoffe inklusive der Vitamine und Spurenelemente, auch z. T. in größerem Umfang, aufnehmen zu können. Dafür werden auch Substanzen, wie z. B. Enzyme oder Ionen, in das Darmlumen sezerniert. Ferner muss die Barriere eine zelluläre Plastizität gewährleisten können, die erlaubt, Leckagen oder größere Wunden rasch zu schließen. Allerdings birgt dieses Plastizitätspotenzial die Gefahr, die Ausbildung von Fistelgängen erst zu ermöglichen.

3.3. WORAUS BESTEHT DIE BARRIERE DER INTESTINALEN MUKOSA?

Die Barriere besteht aus einer Vielzahl von Strukturen, die zueinander komplementär funktionieren (Abb. 2). Dazu gehört die Epithelzellschicht, die als Deckschicht die zelluläre Barriere darstellt. Funktionell wird die interzelluläre Dichtigkeit des Epithels durch *Tight Junctions* und *Adherens Junctions* gewährleistet. Spezialisierte Epithelzellen – u. a. Becherzellen – synthetisieren und sezernieren den Mucus, der über die physikalischen Geleigenschaften, seinen pH und die enthaltenen proteinösen Komponenten (z. B. Mucin) eine Barrierefunktion wahrnimmt. Eine weitere Art ausdifferenzierter Epithelzellen stellen die Panethschen Körnerzellen dar, die insbesondere in den Krypten des terminalen Ileums vorkommen und besondere antimikrobiell wirksame Proteine, sogenannte Defensine, herstellen und in den luminalen Raum abgeben. Die Zell-

komposition der *Lamina propria* ist hochkomplex und greift auf sehr unterschiedliche Art in das Barrieregeschehen ein. Monozytäre Zellen sezernieren Zytokine und haben z. T. auch über ihre Fähigkeit zu phagozytieren eine Antigen-präsentierende Funktion. T-Zellen reifen verschiedenlich aus und sezernieren dann differenziell Zytokine [Schumann und Kühnel 2015].

3.4. WIE ENTSTEHT EINE FISTEL?

Eine Fistel entsteht in Darmsegmenten, die hochfloridale entzündet sind. Hier findet sich ein ausgeprägtes entzündliches Infiltrat, das aufgrund eines initialen, z. B. durch die genetische Prädisposition bestehenden Barriere-defekts ausgelöst wird (siehe Kapitel 3.5.) und bei MC alle Wandschichten miteinschließt. In dieses transmural ausgeprägte Entzündungsinfiltrat können Epithelzellen aufgrund ihrer oben erwähnten Plastizität einwandern. Dazu verlieren sie transient epitheliale Eigenschaften und gewinnen mesenchymale Charakteristika (EMT: Epithelial-mesenchymale Transition, Abb. 2) [Kalluri und Weinberg 2009, Lamouille et al. 2014, Siegmund et al. 2016]. Dieser Prozess ist an dem veränderten Expressionsprofil der betroffenen Deckschichtzellen erkennbar: Klassische epitheliale Marker wie E-Cadherin, Cytokeratin und ZO-1 werden vermindert, mesenchymale Marker wie N-Cadherin, Vimentin, Fibronectin, *α -Smooth Muscle Actin* oder β 6-Integrin werden vermehrt exprimiert. Reguliert wird dieses Programm auch transkriptionell. So werden bestimmte Transkriptionsfaktoren wie Snail und Slug initial stärker exprimiert, was die Regulation aller Gene, deren Expression durch diese Transkriptionsfaktoren bestimmt wird, dann im Weiteren reguliert und somit die EMT wie auch ein „Zell-Differenzierungsprogramm“ abspielen lässt [Scharl et al. 2011]. Aufgrund der EMT differenzieren sich Epithelzellen zu Transitionszellen und können dadurch in die sich ausformende Fistel migrieren. Dort können Transitionszellen einen Fistelgang sekundär epithelialisieren, in dem sie sich – nach Migration in die Fistel – vor Ort wieder rückdifferenzieren (mesenchymal-epitheliale Transition, MET). Inzwischen ist auch bekannt, dass bestimmte, bei MC hochregulierte Zytokine (z. B. *Transforming Growth Factor β* [TGF- β], Tumornekrosefaktor α [TNF- α], Interleukin-13 [IL-13], *Monocyte Chemoattractant Protein-1* [MCP-1], Abb. 2) in der Lage sind, die EMT bei Epithelzellen zu initiieren [Scharl et al. 2013, Siegmund et al. 2016].

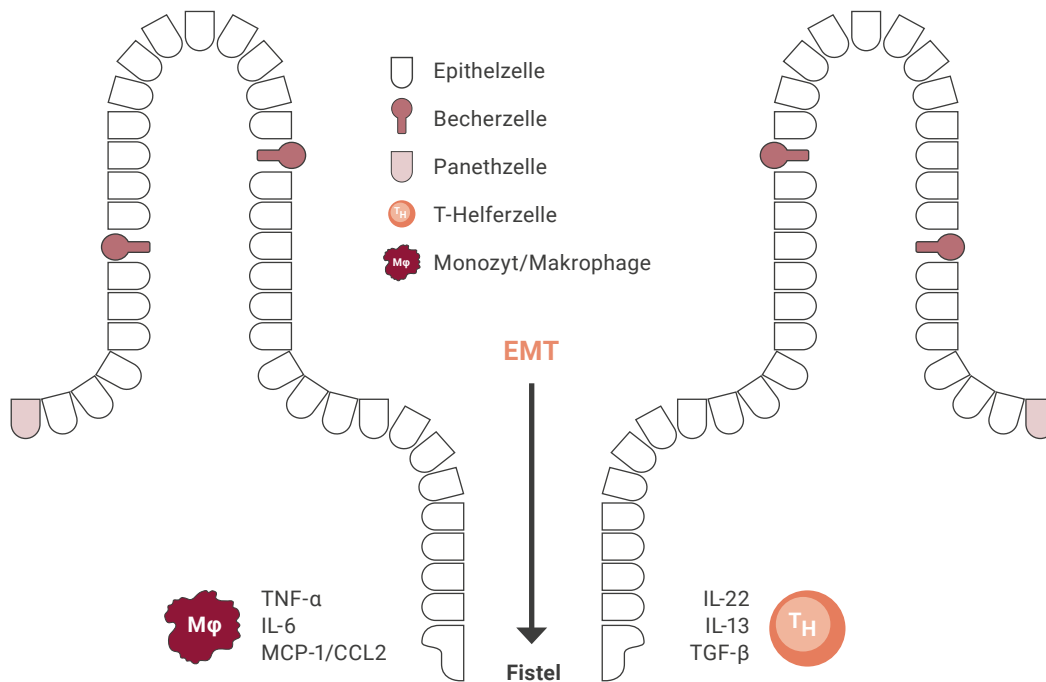


Abb. 2: Basis für die Ausbildung eines Fistelgangs ist der Prozess der epithelial-mesenchymalen Transition. Dabei nehmen Epithelzellen unter dem Einfluss bestimmter Zytokine regional mesenchymale Eigenschaften an, was zu einer erhöhten Migrationsleistung dieser Zellen beiträgt; modifiziert nach [Siegmond et al. 2016].

EMT: Epithelial-mesenchymale Transition; IL-13: Interleukin-13; IL-22: Interleukin-22; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; IL-6: Interleukin-6; MCP-1/CCL2: *Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC-Chemokine Ligand 2*; Mφ: Monozyt/Makrophage, TH: T-Helferzelle.

3.5. EIN MORBUS CROHN KANN VERERBT WERDEN. WELCHE ROLLE SPIELEN DIE GENE IN DER FISTELENTSTEHUNG?

Es sind zwischenzeitlich mehr als 200 Genpolymorphismen beschrieben, die die Wahrscheinlichkeit, einen MC zu entwickeln, erhöhen oder erniedrigen [Jostins et al. 2012, Liu et al. 2015, McGovern et al. 2015]. Mit Ausnahme der in Kapitel 3.1. genannten VEOIBD liegt nicht eine genetische Veränderung pro

Patient vor, sondern eine individuell unterschiedliche Konstellation von Genpolymorphismen, die in der Gesamtheit zur Ausbildung der MC-Erkrankung beiträgt. Dieser Beitrag kann in einer modifizierten Barrierefunktion liegen, die dann im Verlauf, z. B. nach einem gastrointestinalen Infekt, den Mitauslöser in der Entstehung des MC darstellt. Gene, die mit einem fistulierenden MC-Verlauf assoziiert sind, wurden in der multivariaten Analyse der Studie von Cleyne et al. identifiziert und sind in Tabelle 1 gelistet [Cleyne et al. 2013].

Tab. 1: Gene, deren Polymorphismen mit dem Auftreten eines fistulierenden Morbus Crohn assoziiert sind.

Gen	Genfunktion	Assoziierte Kondition	Referenzen
Interleukin-23-Rezeptor (IL-23R)	LOF-Allel Arg381Gln → verminderte Zahl IL-23-abhängiger T _H 17-Zellen	FCD	[Ellinghaus et al. 2013, Jostins et al. 2012, Schwartz et al. 2002]
<i>PR Domain Containing-1, with ZNF-Domain</i> (PRDM1)	Verstärkt T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion	FCD	[Cleyne et al. 2013, Ellinghaus et al. 2013]
<i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein-2</i> (NOD2)	Mustererkennungsrezeptor (<i>Pattern Recognition Receptor</i>). Polymorphismus in der Leucin-reichen Domäne des bakteriellen NOD2-Peptidoglykansensors → verminderte Möglichkeit der NF-κB-Aktivierung	FCD	[Cleyne et al. 2013, Hugot et al. 2001, Ogura et al. 2001]
<i>tRNA Pseudouridine Synthase-10</i> (PUS10); Synonym: <i>Downstream of BID</i> (DOBI)	Modulator des TRAIL-induzierten programmierten Zelltods via Aktivierung der Procaspase-8 und BID-Verdau. Pseudouridinierung struktureller RNA, insbesondere tRNA	PCD	[Aza-Blanc et al. 2003, Hugot et al. 2001, Park et al. 2009]

BID: *BH3 Interacting-Domain Death Agonist*; LOF: *Loss Of Function*; FCD: *Fistulating Crohn's Disease*, fistulierender Morbus Crohn; NF-κB: *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells*; PCD: *Perianal Crohn's Disease*, perianaler Morbus Crohn; TRAIL: *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*.

4. SYMPTOME, KLASSIFIKATION UND DIAGNOSTIK PERIANALER FISTELN

4.1. KLINIK DES PERIANALEN FISTELLEIDENS BEI MORBUS CROHN

Die perianalen Fisteln verursachen bei Patienten mit MC eine signifikante Morbidität und führen zu einer teils deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Folgen sind perianaler Ausfluss, Schmerzen, Bildung von Abszessen, Dyschezie, Dyspareunie und Stuhlinkontinenz [Gionchetti et al. 2016, Lichtenstein et al. 2018, Safar und Sands 2007]. Bei MC-Patienten sollte stets genau auf das mögliche Vorhandensein perianaler Fisteln geachtet werden. Zudem sollten Patienten hinsichtlich der Symptome, die auf ein perianales Fistelleiden hindeuten können, befragt werden. Symptome beinhalten perianalen Ausfluss (purulent oder fäkulent), allgemeine perianale/perineale Beschwerden (inklusive Dyspareunie und Dyschezie) sowie eine lokale Schwellung [Vermeire et al. 2007]. Perianale Fisteln können mit oder ohne begleitende Entzündung im distalen Kolon/Rektum auftreten, sodass dieser Bereich immer auf Zeichen einer aktiven Entzündung hin untersucht werden muss. Die

Evaluation perianaler Fisteln beinhaltet demnach auch die endoskopische Untersuchung zum Ausschluss einer aktiven Colitis. Aus diesem Grund sind Symptome, die eine rektosigmoidale MC-Aktivität suggerieren, stets gezielt zu erfragen (Diarrhö mit oder ohne Blutbeimengung, rektales Dranggefühl, Tenesmen, Inkontinenz, Bauchschmerzen sowie systemische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust).

Die mit dem perianalen Fistelleiden assoziierte Morbidität hat teils große Auswirkungen auf das Sozial- und Berufsleben wie auch auf die persönlichen Beziehungen der Patienten. Leider gibt es bisher nur sehr wenige Arbeiten, die sich mit diesem spezifischen Thema auseinandersetzen. In einer Studie, in der Patienten mit und ohne Diversionsstoma bei perianalem Fistelleiden befragt wurden, stellte sich heraus, dass die Lebensqualität in der Gruppe mit Stoma als vergleichbar gut oder sogar leicht besser als in der Gruppe ohne Stoma angegeben wurde [Kasperek et al. 2007]. In einer weiteren Studie, die die Sexualefunktion und die Lebens-

qualität nach einer chirurgischen Fistelversorgung bei MC-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, zeigte sich bei MC-Patienten eine deutlich verminderte Lebensqualität, nicht aber ein Unterschied in der Sexualfunktion [Riss et al. 2013].

4.2. KLASSIFIKATION PERIANALER FISTELN BEI MORBUS CROHN

Die Behandlung perianaler Fisteln hängt im Wesentlichen von deren Lokalisation, Schweregrad und Komplexität ab. Hierzu finden sich in der Literatur eine ganze Reihe verschiedener Klassifikationen, wobei im klinischen Alltag nur zwei von Bedeutung sind.

Am besten bekannt ist die anatomische Klassifikation nach Parks, welche die perianalen Fisteln anhand ihrer Position zum *M. sphinkter ani externus* kategorisiert (Abb. 3) [Parks et al. 1976]. Es werden hierbei vier Fisteltypen unterschieden. Die intersphinktären Fisteln (Typ I nach Parks) verlaufen im intersphinktären Spalt nach distal und münden neben dem Analkanal in die perianale Haut. Transsphinktäre Fisteln (Typ II nach Parks) ziehen durch den *M. sphinkter ani externus* in die *Fossa ischiorectalis* und münden in die perianale Haut. Suprasphinktäre Fisteln (Typ III nach Parks) verlaufen durch den *M. levator ani* und ziehen durch die *Fossa ischiorectalis* zur perianalen Haut. Dahingegen sind extrasphinktäre Fisteln (Typ IV nach Parks) in ihrem Verlauf sehr variabel.

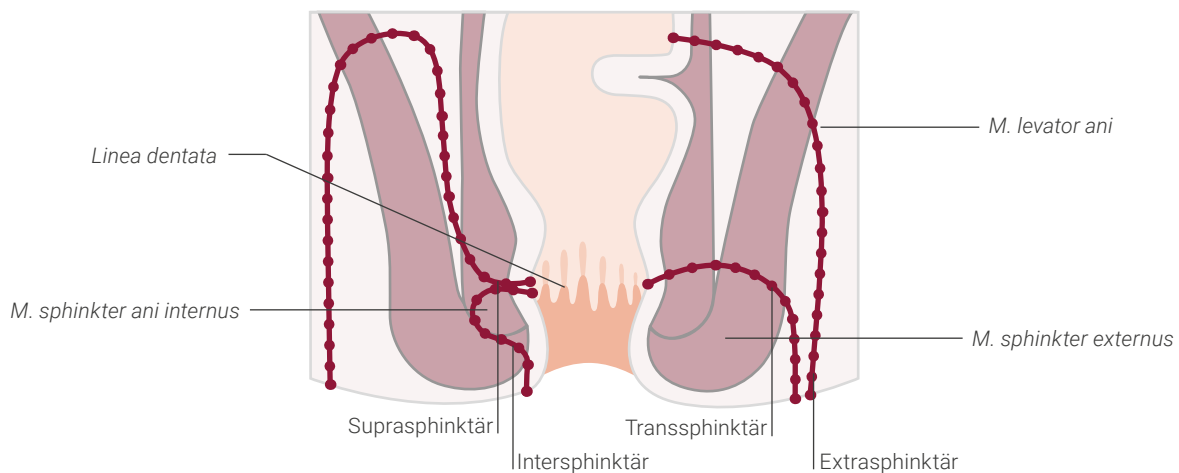


Abb. 3: Klassifikation der perianalen Fisteln; modifiziert nach [Panes und Rimola 2017].

Es gilt zu beachten, dass in der Publikation von Parks et al. MC-Patienten explizit ausgeschlossen wurden und sich diese Klassifikation ausschließlich auf perianale Fisteln, welche aufgrund eines kryptoglandulären Abszesses entstanden sind, bezieht. Perianale Fisteln bei MC-Patienten haben ihren Ursprung in der Regel aber nicht im Bereich der Proktodealdrüsen auf Höhe der *Linea dentata*, sondern entstehen vielmehr aus Ulcera im Bereich des Rektums und des Analkanals. Streng genommen ist die Parks-Klassifikation daher für die Einteilung perianaler Fisteln beim MC nicht gut geeignet. Sie wird jedoch im klinischen Alltag oft hinzugezogen, um den Fistelverlauf anatomisch zu beschreiben. Leider gibt es bis heute keinen Konsensus über eine allgemein gültige Klassifikation perianaler Fisteln beim MC. Die am weitesten gebräuchliche und

auch von der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) empfohlene Einteilung ist die Klassifikation der AGA, welche zwischen einfachen und komplexen Fisteln unterscheidet [Sandborn et al. 2003a]. Eine einfache Fistel liegt tief (unterhalb der *Linea dentata*) und ist superfiziell, inter- oder transsphinktär gelegen, hat eine externe Öffnung und keine Hinweise auf einen vorliegenden Abszess. Das Vorhandensein einer rektovaginalen Fistel oder einer rektalen Striktur schließt eine einfache Fistel aus. Eine komplexe Fistel ist inter-, trans-, supra- oder extrasphinktär und oberhalb der *Linea dentata* gelegen, hat eventuell mehrere externe Öffnungen oder Fluktuationen, die auf einen Abszess hindeuten. Das Vorhandensein einer rektovaginalen Fistel oder einer rektalen Striktur klassifiziert eine Fistel ebenfalls als komplex (Tab. 2).

Tab. 2: Klassifikation perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn gemäß der *American Gastroenterological Association*; modifiziert nach [Sandborn et al. 2003a].

Einfache Fistel	Komplexe Fistel
<ul style="list-style-type: none"> • Tief (Ursprung superfiziell, inter- oder transsphinkitär, unterhalb der <i>Linea dentata</i>) • Eine externe Öffnung • Keine Hinweise auf vorliegenden Abszess • Keine Hinweise für rektovaginale Fistel • Keine Hinweise für rektale Strikturen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch (Ursprung inter-, trans-, supra- oder extrasphinkitär, oberhalb der <i>Linea dentata</i>) • (Oft) mehrere externe Öffnungen • Vorhandensein von Schmerz oder Fluktuationen als Hinweis für Abszess • Rektovaginale Fisteln • Anorektale Strikturen

4.3. DIAGNOSTIK PERIANALER FISTELN BEI MORBUS CROHN

Die diagnostische Herangehensweise ist für das Management von MC-assoziierten perianalen Fisteln entscheidend, da die gewonnenen Erkenntnisse maßgebend die weitere Therapie beeinflussen. Es sind verschiedene diagnostische Modalitäten beschrieben, wie die transanale Endosonografie (EUS, endosonografischer Ultraschall), der EUS in Allgemeinanästhesie (EUA), die Fistulografie und die Darstellung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) [Ong et al. 2015]. Die in der Diagnostikabfolge erste bildgebende Modalität ist die kontrastmittelverstärkte MRT [Gionchetti et al. 2016]. Stellt sich bereits initial in der klinischen Untersuchung und der Anamnese der Verdacht auf einen Abszess, sollte ein unmittelbarer EUA mit Abszessentlastung durchgeführt werden, um eine Zerstörung der Schließmuskulatur zu verhindern. Dieser Eingriff sollte auf keinen Fall aufgeschoben werden, bis eine MRT verfügbar ist, es sei denn, ein MRT kann notfallmäßig durchgeführt werden. Der EUA zeigt von allen diagnostischen Modalitäten die beste Sensitivität mit einer Genauigkeit von 90 % [Gionchetti et al. 2016]. Des Weiteren bietet der EUA die Möglichkeit, gleichzeitig zur Diagnose eine chirurgische Intervention vorzunehmen. Im Vergleich zum EUA hat die MRT in der Detektion und Beschreibung von perianalen Fisteln eine diagnostische Genauigkeit von 76 – 100 % [Gionchetti et al. 2016]. Der EUS hat eine diagnostische Genauigkeit von 56 – 100 % und ist insbesondere in der Hand von Experten eine sehr genaue diagnostische Methode [Sloots et al. 2001]. Die Genauigkeit der drei diagnostischen Modalitäten EUS, EUA und MRT ist gemäß einer prospektiven verblindeten Studie mit 85 % vergleichbar. Wurden in dieser Studie aber zwei

Techniken miteinander kombiniert (egal welche), so erhöhte sich die diagnostische Genauigkeit auf 100 % [Schwartz et al. 2001]. Aus diesem Grund beinhaltet die optimale diagnostische Herangehensweise die Kombination aus zwei der oben genannten Methoden. Der von der ECCO vorgeschlagene diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Fistulografie hat mit Einzug der neuen diagnostischen Verfahren ihre Bedeutung komplett verloren. Zusätzlich zu den erwähnten Untersuchungen soll eine Endoskopie des distalen Kolons durchgeführt werden, um eine rektosigmoidale Entzündung auszuschließen bzw. zu verifizieren [Gecse et al. 2014].

In der Fachliteratur werden verschiedene Methoden beschrieben, um die Krankheitsaktivität perianaler Fisteln oder deren Ansprechen auf eine Therapie darzustellen. Die beiden am häufigsten verwendeten Methoden sind im Folgenden beschrieben.

Der *Perianal Disease Activity Index* (PDAI) wurde entwickelt, um den Schweregrad der perianalen Erkrankung und ihr Ansprechen auf eine Therapie zu erfassen. Er basiert auf der Erfassung der Lebensqualität (Schmerzen oder Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten, Einschränkungen im Sexualleben) und der Ausprägung der Krankheit (Fistelsekretion, Art des perianalen Befalls, Schweregrad der lokalen Gewebeverhärtung). Jeder dieser fünf Punkte wird auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (schwere Symptome) bewertet. Die Summe der fünf Punkte ergibt den finalen Wert [Irvine 1995]. Obschon der PDAI in vielen klinischen Studien benutzt wurde, ist bisher nie ein Zahlenwert ermittelt worden, der ein klinisches Ansprechen auf eine durchgeführte Therapie definiert. In einer Studie wurde jedoch ein PDAI-Wert von > 4

als Definition eines aktiven, perianalen MC empfohlen [Losco et al. 2009]. Dies entsprach einer diagnostischen Genauigkeit von 87 % verglichen mit der als Referenz dienenden klinischen Beurteilung (produktive Fistel oder lokale Entzündung). In dieser Studie wurde allerdings bei 10 % der Patienten ein niedriger PDAI-Wert ermittelt, obwohl eine sezernierende perianale Fistel vorlag. Zusammenfassend kann für den PDAI festgehalten werden, dass die klinische Evaluation der perianalen Fisteln, insbesondere wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit Biologika bewertet werden soll, ungenau ist, da auch bei guter klinischer Verbesserung und Fistelverschluss weiterhin interne Fistelgänge persistieren und erneute Öffnungen auftreten können.

Der van-Assche-Score ist ein MRT-basiertes Einteilungssystem für die Evaluation von perianalen Fisteln und setzt sich aus der anatomischen Fistelbeschreibung und der Erfassung der Entzündungsaktivität zusammen [Van Assche et al. 2003]. Die anatomische Beschreibung des Fistelverlaufs wird gemäß der Parks-Klassifikation sowie der Ausbreitung

des Fistelsystems in Bezug auf die *Levator-ani*-Ebene vorgenommen. Eine aktive Entzündung entspricht einer hyperintensiven Darstellung der Fistel in den T2-gewichteten Schichten (Hinweis für flüssigen oder putriden Fistelinhalt), dem Vorliegen von Abszessen und der Beteiligung der Rektumwand. Der van-Assche-Score wurde in mehreren Arbeiten untersucht. Eine Studie, die das therapeutische Ansprechen vor und nach Infliximab-Therapie untersuchte, konnte zwischen Patienten mit klinischem Ansprechen und solchen ohne klinisches Ansprechen keine signifikanten Unterschiede im van-Assche-Score nachweisen [Horsthuis et al. 2011]. Demgegenüber wurde in einer weiteren Arbeit nach einjähriger Anti-TNF-Therapie ein signifikant besserer van-Assche-Score nachgewiesen, insbesondere hinsichtlich der T2-gewichteten Hyperintensität [Savoie-Collet et al. 2011].

Die MRT ist heutzutage der Gold-Standard zur Definition der Morphologie perianaler Fisteln. Leider fehlt jedoch bis heute ein validiertes Verfahren, um das Ansprechen auf eine Therapie zu evaluieren.

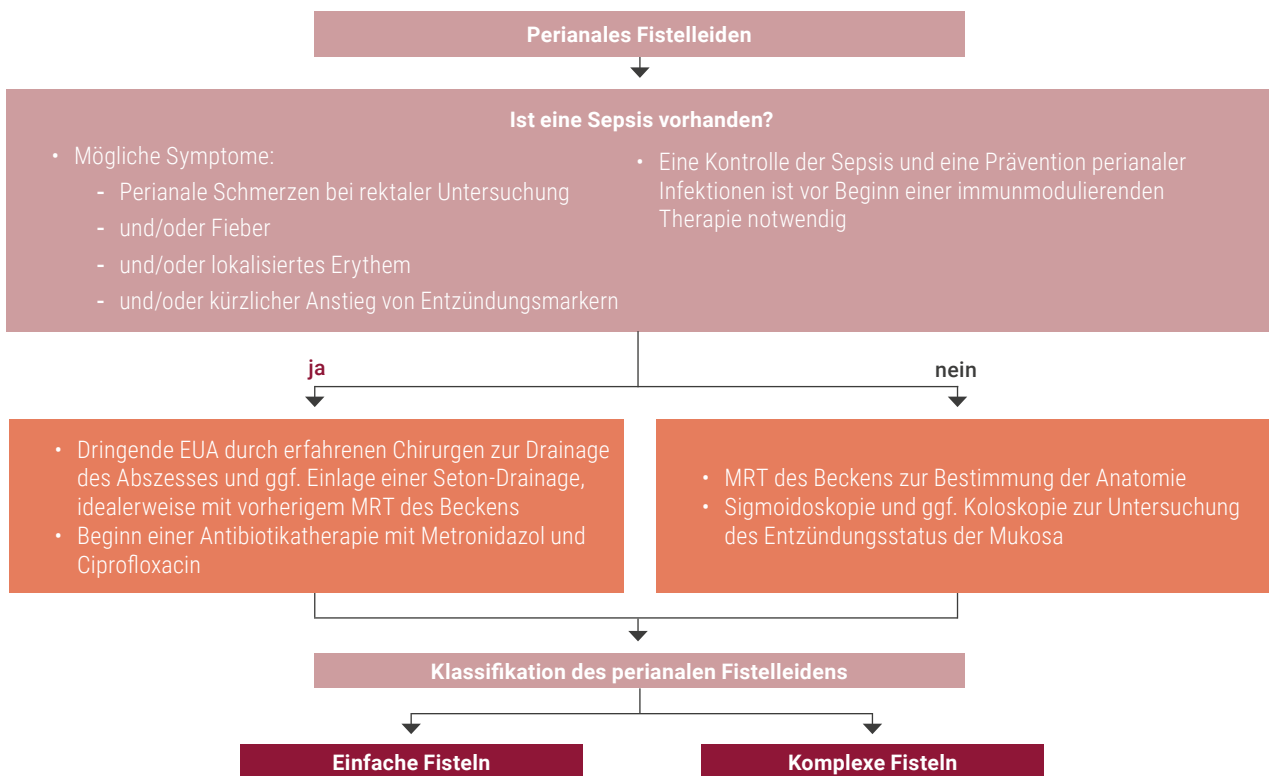


Abb. 4: Diagnose-Algorithmus eines perianalen Fistelleidens; modifiziert nach [ECCO 2020].

EUA: endosonografischer Ultraschall in Allgemeinanästhesie; MRT: Magnetresonanztomografie

5. THERAPIE UND MANAGEMENT PERIANALER FISTELN

Zwei Prinzipien zur medikamentösen Therapie vorweg: (i) Die Therapie einer perianalen Fistelproblematik sollte optimalerweise interdisziplinär geschehen. Die zumeist chirurgisch dominierte Proktologie interagiert dabei „Hand in Hand“ mit der Gastroenterologie, welche die medikamentöse Einstellung des MC leitet. Dies gilt ausdrücklich auch für die Diagnosestellung bzw. Stuserhebung eines perianalen Fistelleidens. Hier kann die gegenseitige Präsentation der Befundergebnisse zu einer verbesserten Therapieentscheidung beitragen. Die Wertigkeit dieser Interaktion soll auch vor dem Hintergrund betont werden, dass das folgende Kapitel die Therapieoptionen naturgemäß strukturiert, d. h. eine nach der anderen darstellt und dabei die im Alltag notwendige „Verwebung“ dieser Optionen in den Hintergrund gerät. (ii) Der Therapieentscheidung sollte die Klassifikation in eine nicht komplexe oder eine komplexe Fistelsituation vorausgehen. Diese Klassifikation hat Konsequenzen hinsichtlich der Therapieentscheidung. So sieht z. B. die deutsche S3-Leitlinie die Indikation für einen primären Einsatz einer Anti-TNF-Therapie bei hoher MC-Aktivität und komplexen Fisteln vor [Preiß et al. 2014]. Zu beachten ist jedoch, dass – auch laut Fachinformation der Anti-TNF-Antikörper – der Erstlinieneinsatz der Anti-TNF-Antikörper ohne jede zuvor stattgehabte konventionelle immunsuppressive Therapie bei fistulierendem MC formal *off-label* ist. Des Weiteren stellen eine aktive Sepsis oder eine Infektion eine eindeutige Kontraindikation für die Anwendung von Anti-TNF-Antikörpern dar. Es wird daher jedes Verfahren zur Behandlung und Vorbeugung der perianalen Sepsis als gute klinische Praxis empfohlen und muss bei Anzeichen einer Infektion schnell durchgeführt werden. Ein Therapiealgorithmus (Abb. 5) am Ende des Kapitels gibt einen Überblick zur Behandlung des perianalen Fistelleidens. Hinsichtlich der Evidenzlage der vorgestellten Studien existiert heutzutage eine Level-I-Evidenz bisher nur für die medikamentöse Therapie mit Infliximab und die chirurgische Stammzellinjektion [Lopez et al. 2019].

5.1. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Antibiotika

Zentrales Ziel der medikamentösen Therapieoptionen, die häufig die chirurgische begleiten, ist es, die Floridität der Entzündung zu reduzieren und so die Nachhaltigkeit des chirurgischen Eingriffs erst zu ermöglichen. Dies gilt auch für die transiente Gabe von Antibiotika. Allerdings sind hier valide Daten in nicht ausreichendem Maße vorhanden und beziehen sich hauptsächlich auf Metronidazol und Ciprofloxacin. Zwei ältere, dennoch kontrollierte und prospektive Studien zeigten die prinzipielle Wirksamkeit von Metronidazol [Schneider et al. 1985] bzw. Metronidazol oder Ciprofloxacin [Dejaco et al. 2003]. Letztere führte ein jeweils achtwöchiges Behandlungsschema mit Metronidazol (1.000 bis 1.500 mg/Tag) oder Ciprofloxacin (500 bis 1.000 mg/Tag) durch und offenbarte dabei den nur transienten Effekt der Antibiotikatherapie, da nur die im Anschluss mit Azathioprin behandelten Patienten Aussicht hatten, nachhaltig in Remission zu bleiben. Aktuellere Studien sind ebenfalls in ihrer Studienteilnehmerzahl sehr limitiert, zeigten aber einen knapp signifikanten Therapieeffekt für Ciprofloxacin in einer Meta-Analyse [Wu et al. 2015] und verdeutlichten zudem die Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei einer Metronidazol-Therapie insbesondere wegen Geschmacksstörungen und Stomatitiden [Thia et al. 2009]. Die Empfehlung zur Durchführung einer mehrwöchigen Ciprofloxacin-Therapie kann jedoch im Lichte der zuletzt publizierten Rote-Hand-Briefe nur noch sehr eingeschränkt gegeben werden [BfArM 2019]. Hinsichtlich einer Therapie mit dem luminal wirksamen Antibiotikum Rifaximin gibt es bislang keine Daten zu fistulierendem MC. Erfreulicherweise zeigte jedoch eine erste Phase-II-Studie bei moderat aktivem MC, dass eine zwölfwöchige Rifaximin-Therapie (2 x 800 mg/Tag) eine Remission induzieren kann [Prantera et al. 2012]. Hier erwarten wir darüber hinausgehende, positive Studienergebnisse. Zusammenfassend kann insbesondere bei nicht komplexen Fisteln eine Anti-

biotikatherapie über einen umschriebenen Zeitraum gegeben werden, günstigenfalls in zeitlicher Abstimmung mit einer proktologischen Intervention.

Azathioprin und 6-Mercaptopurin

Die Daten zu Thiopurinen (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) bei fistulierendem MC sind ernüchternd. So konnte eine Meta-Analyse, in die vier kontrollierte Studien gingen, keinerlei Therapieeffektivität zeigen, weder hinsichtlich einer Induktion oder des Erhalts einer Verbesserung (z. B. Sekretionsminderung) der Fistel noch hinsichtlich eines Fistelverschlusses [Lee et al. 2018]. Eine ältere, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit zweijährigem *Follow-Up* aus der Prä-Biologika-Ära beschrieb allerdings in einem *Cross-Over-Design* einen Effekt für 6-Mercaptopurin in der Behandlung von perianalen MC-Fisteln (31 % Therapieerfolg vs. 6 % im Placebo-Arm). Dabei fiel auf, dass viele Patienten, die auf das Thioguanin ansprachen, erst nach mehr als drei Monaten (32 % der Ansprechenden) bzw. mehr als vier Monaten (19 % der Ansprechenden) einen Therapieerfolg aufwiesen [Present et al. 1980].

Tacrolimus

Tacrolimus gilt als Immunmodulator, da es intrazellulär die Proteinphosphatase Calcineurin hemmt und dabei die T-Zellaktivierung blockt. Es gibt neben schwer zu interpretierenden Fallserien zwei kleinere Studien bei fistulierendem MC, von der insbesondere die Studie von Sandborn et al. Beachtung fand [Sandborn et al. 2003b]. Hier wurden 21 Patienten für zehn Wochen mit oralem Tacrolimus (tgl. 0,2 mg/kg Körpergewicht) behandelt und mit 25 Placebo-behandelten Patienten verglichen. 43 % der behandelten Patienten zeigten ein Therapieansprechen der Fistel (vs. 8 % der Placebo-Behandelten; $p < 0,05$) im Sinne eines Verschlusses von > 50 % der initial sezernierenden Fisteln. Demgegenüber zeigte eine zweite Studie nur ein Ansprechen hinsichtlich rektaler Ulzerationen, aber nicht perianaler Fisteln, was jedoch mit der bei dieser Studie nur topischen Anwendung des Tacrolimus begründet werden kann [Gionchetti et al. 2016, Hart et al. 2007].

Anti-TNF-Therapie (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab)

Eine Anti-TNF-Therapie ist hinsichtlich der Verminderung der Fistelsekretion, des Fistelverschlusses und der Dauerhaftigkeit des Effekts das wirksamste und

auch das am besten untersuchte Therapieprinzip. Eine Meta-Analyse, die 243 MC-Patienten einbezog, zeigte bezüglich der Wirksamkeit eine signifikante Überlegenheit der Anti-TNF-Therapie gegenüber Placebo. Das Fistelansprechen betrug 44 % unter Anti-TNF-Therapie vs. 28 % unter Placebo und 34 % vs. 16 % der Patienten erzielten einen Verschluss der Fistel. Dabei wurde das Ansprechen der Therapie je nach Studie nach 4 bis 54 Wochen bewertet [Lee et al. 2018]. Nennenswert ist auch, dass ausschließlich die Datenlage der Anti-TNF-Therapeutika (und nicht anderer Wirkprinzipien) eine Nachhaltigkeit hinsichtlich des Therapieeffekts „Ansprechen“ oder „Fistelverschluss“ bescheinigen kann. Dabei war Infliximab das erste Biologikum, das eine Effektivität in einer Studie für fistulierenden MC zeigte [Present et al. 1999]. Hier wurden sowohl einfache als auch komplexe Fisteln mit Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht zu den Wochen 0, 2 und 6 als Induktionstherapie behandelt. 68 % der Patienten, welche eine Infliximab-Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht erhielten, sprachen im Sinne einer Reduktion um > 50 % der drainierenden Fisteln an. Die Erhaltungstherapie wurde im Rahmen der ACCENT-II-Studie etabliert, bei der Patienten, welche wie oben zu Woche 0, 2 und 6 induziert wurden, über ein Jahr mit achtwöchentlichen Infliximab-Gaben weitertherapiert wurden [Sands et al. 2004]. Nach einem Jahr zeigten 36 % der Patienten einen Fistelverschluss in der Verumgruppe vs. 19 % in der Placebogruppe ($p = 0,009$). Das Therapieansprechen (wie oben definiert) zeigte sich bei 46 % der Infliximab-Behandelten vs. 23 % der Placebo-Behandelten. Eine *Follow-Up*-Studie der ACCENT-II-Studie offenbarte, dass Infliximab-behandelte MC-Patienten signifikant seltener hospitalisiert werden und ebenfalls seltener operiert werden müssen [Lichtenstein et al. 2005]. Eine retrospektive Studie, die zwischen 1999 und 2010 mit Infliximab behandelte MC-Fistelpatienten einschloss, zeigte, dass Patient und Therapeut mitunter geduldig sein müssen. So waren die Resultate für ein Therapieansprechen nach einem medianen *Follow-Up* von 4,5 Jahren noch etwas besser: 69 % der Behandelten hatten mindestens einen Fistelverschluss, wobei hier die Fadendrainage als begleitende Therapieoption vermutlich mit positiv ausschlaggebend war [Bouguen et al. 2013]. Zu Adalimumab ist die Datendecke hinsichtlich Placebo-kontrollierter Studien etwas dünner: Hier ist die CHARM-Studie erwähnenswert, bei der

117 der 778 eingeschlossenen Patienten aktive Fisteln hatten. Nach einem halben Jahr bzw. einem Jahr Behandlung zeigten 30 % vs. 13 % bzw. 33 % vs. 13 % ein Therapieansprechen [Colombel et al. 2007]. Die in den PRECISE-Studien zur Wirksamkeit von Certolizumab eingeschlossenen MC-Patienten waren statistisch nicht für die Analyse der Fistel-Subgruppe ausgelegt. Allerdings zeigten die Resultate noch nicht einmal eine Tendenz für eine Besserung unter Certolizumab, sodass für dieses Anti-TNF-Wirkprinzip keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [Sandborn et al. 2007, Schreiber et al. 2007].

Diese bei Publikation der ersten Daten bereits zufriedenstellenden Ergebnisse mögen aktuell unter klinischen *Real-Life*-Bedingungen sogar etwas besser sein, da das *Drug Monitoring* über die Messung der Anti-TNF-Talspiegel und die Erkenntnis, dass die Kombinationstherapie mit Azathioprin höhere Ansprechraten über eine Verhinderung der *Anti-Drug*-Antikörper erzielt, seither hinzugekommen sind [Colombel et al. 2010].

Ein viel beachtetes Thema der letzten, wenigen Jahre ist die Markteinführung der Biosimilars, d. h. von Nachahmerprodukten der biotechnologisch hergestellten Anti-TNF-Antikörper Infliximab und Adalimumab, die nach dem aktuellen Kenntnisstand eine zu den Originalpräparaten gleichwertige Therapieeffektivität aufweisen [Kurti et al. 2018].

Ustekinumab und Vedolizumab

Zu den beiden neueren monoklonalen Antikörpertherapien Ustekinumab (Anti-IL-12/23) und Vedolizumab (Anti- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin) liegen im Vergleich zu den Anti-TNF-Prinzipien weniger Daten vor. Ustekinumab zeigte in einer Meta-Analyse einen signifikanten Therapieeffekt hinsichtlich des Ansprechens der perianalen Fisteln [Lee et al. 2018]. Hinsichtlich der kompletten Fistelremission war ein nicht signifikanter Trend erkennbar. Für die Beurteilung der Remissionserhaltung ist die Datendecke zu dünn. Ermutigend sind in dieser Hinsicht Daten aus einer spanischen *Real-Life*-Studie, die immerhin ein Ustekinumab-Therapieansprechen eines perianalen MC von 61 % zeigten [Khorrami et al. 2016], und einer holländischen Studie, die eine komplette Remission des perianalen Fistelleidens von 36 % dokumentierte [Biemans et al. 2019]. Diese Daten sind aber aufgrund des zumindest zum Teil retrospektiven, nicht kon-

trollierten Designs der Studien kritisch zu beurteilen. Daher kann Ustekinumab als Teil eines multimodalen Therapieprinzips angewendet werden, wäre aber nicht primäre Therapieoption.

Für Vedolizumab ergeben sich keine signifikanten Therapieeffekte, was auch an der geringen Zahl untersuchter perianaler MC-Fälle liegen mag. Hier ergibt sich daher aktuell zwar eine Indikation für Vedolizumab bei MC, aber keine spezifische Therapieoption für den perianal fistulierenden MC [Lee et al. 2018].

5.2. CHIRURGISCHE THERAPIE

Bei der chirurgischen Therapie von MC-assoziierten perianalen Fisteln richtet sich das Vorgehen danach, ob die Fisteln asymptomatisch oder symptomatisch sind und ob eine Abszessformation vorliegt oder nicht.

Einfache, asymptomatische perianale Fisteln bedürfen in der Regel keiner chirurgischen Intervention. Allenfalls, wenn keine Beteiligung des Sphinkters vorliegt, kann eine Fistelspaltung in Erwägung gezogen werden [Bemelman et al. 2017]. Sind einfache perianale Fisteln symptomatisch (z. B. Sekretion, Schmerzen etc.), soll die Fistel drainiert oder eine Fistulotomie durchgeführt werden [Buchanan et al. 2004].

Liegt bei komplexen perianalen Fisteln eine aktive Entzündung im Enddarm vor, so muss diese vor einer definitiven chirurgischen Versorgung therapiert werden. Inaktive komplexe Fisteln mit kontrollierter Entzündung im Enddarm können plastisch versorgt werden (siehe Absatz plastischer Verschluss). Spricht ein komplexes Fistelleiden nicht auf eine medikamentöse und drainierende Therapie an oder ist die Lebensqualität stark eingeschränkt, sollte mit den Patienten die Anlage eines Deviationsstomas diskutiert werden [Kasperek et al. 2007, Yamamoto et al. 2000]. Aus eigener Erfahrung und wie in den deutschen S3-Leitlinien erwähnt, profitieren die Patienten in der Regel erheblich von einer solchen Trockenlegung des entzündeten Gebietes [Preiß et al. 2014]. Diesbezüglich konnte in der Arbeit von Galandiuk et al. gezeigt werden, dass ein großer Teil der Patienten mit einem Deviationsstoma im weiteren Krankheitsverlauf einer Proktektomie bedarf (10 – 40 %) [Galandiuk et al. 2005].

Fistelspaltung

Nur einfache Fisteln ohne wesentliche Beteiligung des Sphinkters können gespalten werden. Sind diese Fisteln asymptomatisch, dann sollen sie nicht gespalten werden [Mardini und Schwartz 2007, Solomon 1996, Steele et al. 2011]. Eine Fistelspaltung darf bei komplexen Fisteln aufgrund des Risikos einer Stuhl-inkontinenz nicht durchgeführt werden [Steele et al. 2011]. Eine systematische Review-Arbeit hat anhand von sieben retrospektiven Studien das Ergebnis der Fistulotomie an insgesamt 148 Patienten untersucht [Lee et al. 2017]. Eine kurzzeitige Heilung wurde bei 72 – 100 % der Patienten erreicht. Über den längeren Verlauf beobachtet zeigte sich in einer dieser untersuchten Studien ein Fistelrezidiv bei fünf von 28 Patienten nach sechs Monaten und in einer anderen Studie bei drei von neun Patienten nach zwölf Monaten. Des Weiteren berichten die Autoren dieser systematischen Review-Arbeit, dass in einer weiteren Studie bei 22 von 27 Patienten ein zufriedenstellendes Ergebnis nach Fistulotomie erreicht wurde, wobei bei den fünf Patienten ohne zufriedenstellendes Ergebnis eine relevante Inkontinenz vorlag.

Fadendrainage

Die einfache symptomatische perianale Fistel soll mittels Fadendrainage versorgt werden. Die deutschen S3-Leitlinien empfehlen keine zusätzliche antibiotische Therapie, es sei denn, es handelt sich um Fisteln bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie, ausgeprägten systemischen Symptomen oder fehlendem bzw. unzureichendem Ansprechen auf die chirurgische Behandlung [Preiß et al. 2014]. Die neuste ECCO-Leitlinie lässt die Verwendung von Antibiotika offen und empfiehlt, bei Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln keine Antibiotika allein zum Verschluss der Fistel zu verwenden [Torres et al. 2020]. Schmerzen bei Patienten mit einfachen Fisteln deuten in aller Regel auf einen zugrunde liegenden Abszess hin. Ein solcher soll immer mittels EUA ausgeschlossen und ggf. behandelt werden, gefolgt von einem MRT des Beckens oder einem EUS. Die chirurgische Drainage des Abszesses ist der erste Schritt der Therapie. Die Einlage einer Seton-Drainage minimiert das Risiko einer zukünftigen Abszessentwicklung und erleichtert die persönliche Hygiene. Heutzutage sollen aufgrund der klaren Evidenzlage keine schneidenden Fadendrainagen, sondern nur noch lose (*non-cutting*)

Setons eingebracht werden. Der Fisteltrakt muss in der EUA identifiziert, sein inneres Ostium aufgefunden und der Seton eingebracht werden, um die kontinuierliche Drainage zu ermöglichen und die Entwicklung einer komplizierteren Fistel zu verhindern. Liegt eine Proktitis vor, ist die Seton-Einlage die einzige chirurgische Option. Eine so eingebrachte Seton-Drainage funktioniert in vielen Fällen bereits als definitive Therapie, wenn sie in Kombination mit Medikamenten zur Anwendung kommt. Der Seton kann bei 98 % der Patienten im Median nach 33 Wochen entfernt werden [Bouguen et al. 2013]. Es existieren jedoch keine klaren Kriterien, wann eine Fadendrainage entfernt werden soll. Lee et al. berichten in ihrer systematischen Review-Arbeit von vier retrospektiven Studien, in denen die Behandlung mittels Fadendrainage und ohne weitere medikamentöse Therapie zu einer Abheilung bei 14 – 81 % der Patienten geführt hat [Lee et al. 2017].

Plastischer Verschluss

Ist es gelungen, die Fistel mittels Fadendrainage zu inaktivieren, und liegen im Enddarm keine entzündlichen Veränderungen mehr vor, so kann ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt werden. Einfache Fisteln ohne Sphinkterbeteiligung können mittels Fistulotomie versorgt werden. Bei komplexen Fisteln stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, welche im Folgenden erläutert werden.

Der **Mukosaverschiebelappen** stellt eine relativ gute Methode des plastischen Fistelverschlusses dar. Hierbei wird die interne Fistelöffnung mit einem Mukosamuskelappen der Rektumwand verschlossen. Den Erfolg dieses Eingriffs beeinflussende Faktoren sind die Erfahrung des Chirurgen, technische Details wie die Entfernung des Epithels des internen Fistelostiums, der Verschluss des internen Fistelostiums, die Exzision des extrasphinktären Fisteltrakts und die perioperative Antibiotikagabe. Die Inkontinenzrate bei diesem Eingriff wird für MC-Patienten mit 9,5 % (0 – 29 %) angegeben [van Koperen et al. 2009]. Ein erfolgreicher Fistelverschluss wird je nach Studie bei 45 – 85 % der Patienten erreicht [Lee et al. 2017, Stellingwerf et al. 2019]. Komplikationen, in Form von Blutungen und Flap-Reaktion, wurden nur in einer Studie erwähnt und wurden bei 7 % der Patienten beobachtet. Die Rezidivrate nach einem Jahr wurde insgesamt in zwei dieser Studien angegeben und betrug 18 % (0 – 37 %) [Stellingwerf et al. 2019].

Die **Ligation-of-Intersphincteric-Fistula Tract-(LIFT-)** Operation ist ein weiteres plastisches Fistelverschlussverfahren. Über einen intersphinktären Zugang wird hier die Fistel durch Ligatur des Fisteltrakts verschlossen. Eine Studie hat dieses Verfahren retrospektiv bei 15 MC-Patienten mit transsphinktären perianalen Fisteln untersucht und nach zwei Monaten Nachbeobachtung einen Fistelverschluss bei neun Patienten (60 %) beobachtet, wovon acht Patienten auch nach einem Jahr noch komplett geheilt waren [Gingold et al. 2014]. Insgesamt bleibt aufgrund des Mangels an Daten die Rolle der LIFT bei der Behandlung von perianalen Fisteln beim MC unklar. Aufgrund der relativ niedrigen Komplikationsrate stellt sie aber eine Option für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln, auch beim MC, dar [Adamina et al. 2020].

Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) ist ein Verfahren, bei dem ein Fistuloskop durch die externe Fistelöffnung eingeführt wird. Es werden anschließend sekundäre Fistelgänge identifiziert und mittels eines über das Fistuloskop eingebrachten Elektrokauters verödet. Das interne Fistelostium wird ebenfalls aufgesucht und mit einem Mukosamuskelflap verschlossen. Wenn möglich, soll zusätzlich der primäre Fistelgang exzidiert werden. Bisher hat nur eine Studie das VAAFT bei MC untersucht [Schwandner 2013]. Der in dieser Studie beschriebene Vorteil der VAAFT besteht darin, dass bei 64 % der Patienten (7/11) zusätzliche Fistelgänge entdeckt wurden.

Biomaterialien

Der **Anal Fistula Plug (AFP)** wird aus Kollagen/Submukosa des Schweinedünndarms oder aus Polyglycol und Trimethylencarbonat hergestellt und über das interne Fistelostium eingebracht. Die in der Literatur beschriebenen Indikationen beinhalten transsphinktäre und rektovaginale Fisteln ohne Hinweis auf eine begleitende perianale Entzündung. In der Regel werden Fisteln vor Einsetzen des AFP fünf bis sechs Wochen mittels eines Setons behandelt. In einer ersten Analyse mit MC-Patienten wurde eine Fistelverschlussrate von 55 % beobachtet [O’Riordan et al. 2012]. Das Prinzip des AFP besteht in der Okklusion der Fistel, welche die Heilung der Fistel begünstigt. Es gibt nur einige wenige Studien mit AFP bei Patienten mit MC. Zwei systematische Reviews haben sich dieser Studien angenommen und zeigten eine Verschlussrate von 58 %,

wobei hier der Xenograft-AFP deutlich besser abschnitt als der synthetische AFP (60 % vs. 25 %) [Nasseri et al. 2016, O’Riordan et al. 2012]. Ein Fistelrezidiv wurde bei 13,6 % der Patienten beschrieben. Die bisher einzige randomisierte kontrollierte Studie mit MC-Patienten konnte allerdings keinen Unterschied in der Wirksamkeit der Behandlung mittels Seton und AFP nachweisen [Senejoux et al. 2016]. Aus diesem Grund sollte der AFP nicht routinemäßig zum Verschluss perianaler Fisteln beim MC angewendet werden [Adamina et al. 2020].

Zur **Fibrin-Gel-Injektion** in den Fistelgang existieren derzeit für MC-Patienten zwei Studien. In der ersten Studie mit 14 Patienten zeigte sich nach 23 Monaten ein permanenter Fistelverschluss bei 57 % der Patienten [Vitto et al. 2005]. In der zweiten, prospektiven randomisierten Studie zeigte sich ein Fistelverschluss bei 38 % der Patienten (13/34), die mit Fibrin-Gel-Injektion behandelt wurden, und bei 16 % der Patienten (6/37) in der Beobachtungsgruppe [Grimaud et al. 2010]. Dieser Unterschied war aber nur bei simplen und nicht bei komplexen Fisteln nachweisbar.

Stammzelltherapie

In jüngster Zeit wurde eine ganze Reihe an Fisteltherapien, die auf der Applikation von mesenchymalen Stammzellen (MSC, *Mesenchymal Stem Cells*) beruhen, eingeführt. MSC sind nicht hämatopoetische, multipotente Stammzellen, die aus verschiedenen Gewebearten isoliert werden können [Jiang et al. 2005]. Man geht heute davon aus, dass die Fistelheilung hauptsächlich über einen immunmodulatorischen/immunsuppressiven Effekt geschieht. Die lokale Unterdrückung des Immunsystems kommt durch eine Inhibition von dendritischen Zellen und durch eine Suppression von CD4+-Zellen zustande [Jiang et al. 2005]. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Eigenschaft von MSC, in verletztes oder entzündetes Gewebe einzuwandern, wo sie sich in verschiedene Zelltypen, die für die Gewebeheilung wichtig sind [Devine et al. 2003, Sordi 2009], differenzieren. MSC werden hauptsächlich aus dem Fettgewebe oder dem Knochenmark isoliert und können autolog oder allogon zur Anwendung kommen.

Autologe MSC aus dem Fettgewebe: Autologe Stammzellen aus dem Fettgewebe können sich bei Patienten mit MC und komplexen Perianalfisteln mit guter Verträglichkeit und Sicherheit positiv auswirken

[Adamina et al. 2020]. Dies zeigte sich unter anderem in einer randomisierten Studie mit 49 Patienten (14 davon mit MC) mit komplexen perianalen Fisteln, bei denen für die Behandlung Fibrin oder Fibrin plus 2×10^6 MSC aus Fettgewebe angewendet wurde [Garcia-Olmo et al. 2009]. Ein Fistelverschluss – definiert als kein Ausfluss von Flüssigkeit bei externer Palpation – konnte nach einem Jahr bei 71 % der Patienten der MSC-Gruppe im Vergleich zu 14 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Zwischen Patienten mit und ohne MC bestand kein Unterschied. In einer weiteren Studie wurde an 39 Patienten mit MC die Injektion von 3×10^7 oder 6×10^7 (pro 1 cm Fisteltraktlänge) von autologen, aus dem Fettgewebe gewonnenen MSC untersucht. Nach einem Jahr wurde bei 88 % der Patienten ein kompletter Fistelverschluss beschrieben [Lee et al. 2013].

Autologe MSC aus dem Knochenmark: Nur eine Studie hat den Effekt von autologen MSC aus dem Knochenmark in der Behandlung perianaler Fisteln bei MC untersucht. Bei zehn Patienten, die bezüglich einer Anti-TNF-Therapie sowie einer chirurgischen Intervention refraktär waren, wurden $1,5 - 3,0 \times 10^7$ MSC alle vier Wochen appliziert, bis eine Verbesserung ersichtlich war oder keine autologen MSC mehr zur Verfügung standen. Bei 67 % der Patienten wurde nach acht Wochen ein kompletter Fistelverschluss beobachtet, der auch noch nach einem Jahr Bestand hatte [Ciccocioppo et al. 2011].

Allogene MSC aus dem Fettgewebe: Betreffend der allogenen Stammzelltherapie aus Fettgewebe ist das aktuelle Statement der ECCO, dass es sich um eine wirksame und sichere Behandlung für komplexe Perianalfisteln bei Patienten mit MC handeln könnte [Adamina et al. 2020]. Die erste Studie zu allogenen MSC war eine multizentrische Phase-I/II-Studie, in der die Fistelheilung klinisch – Verschluss und kein Ausfluss auf Druck mehr – wie radiologisch – in der MRT kein Abszess > 2 cm – definiert wurde [de la Portilla et al. 2013]. Bei den 24 eingeschlossenen Patienten wurden 2×10^6 MSC in den Fistelgang injiziert, gefolgt von einer zweiten Applikation mit 4×10^6 MSC, wenn nach zwölf Wochen keine Fistelheilung sichtbar war. Eine Fistelheilung wurde nach Woche 12 bei 38 % und nach Woche 24 bei 56 % der Patienten beobachtet.

Hierauf folgte eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie an 49 Zentren in Europa und Israel mit 212 eingeschlossenen Patienten [Panes et al. 2016]. Das interne Fistelostium wurde mittels einer Naht verschlossen und die Patienten erhielten entweder eine Injektion von 12×10^6 MSC oder Kochsalzlösung um den Fisteltrakt. Die Heilung musste erneut klinisch wie radiologisch nachgewiesen werden. Nach 24 Wochen hatten die Patienten, welche mittels MSC behandelt wurden, signifikant häufiger einen Fistelverschluss (primärer Endpunkt: kombinierte Remission) verglichen mit der Placebo-Gruppe (50 % vs. 34 %, $p = 0,024$). Nach 52 Wochen war die Fistelverschlussrate bei den mit MSC behandelten Patienten noch einmal deutlich höher (56,3 %) gegenüber der Placebo-Gruppe (38,6 %; $p = 0,010$) [Panes et al. 2018].

Allogene MSC aus dem Knochenmark: Nur eine Studie hat bisher den Effekt von allogenen MSC aus dem Knochenmark bei MC-Patienten untersucht [Molendijk et al. 2015]. In dieser Phase-II-Studie wurden 21 Patienten mit einer Injektion von 1×10^7 MSC (5/21), 3×10^7 MSC (5/21), 9×10^7 (5/21) MSC oder einem Placebo (6/21) behandelt. Die Fistelheilung wurde identisch zu den oben erwähnten Studien definiert. Nach zwölf Wochen zeigte sich eine Heilung bei 47 % der MSC-behandelten und bei 33 % der Placebo-behandelten Patienten.

5.3. INTERDISZIPLINÄRE THERAPIEN DES FISTELLEIDENS BEI MORBUS CROHN

Retrospektive Studien verdeutlichten, dass die Heilungsraten von perianalen Fisteln bei MC deutlich besser sind, wenn zur Seton-Drainage oder Fistelgang-Curettage zusätzlich eine Anti-TNF-Therapie durchgeführt wird. Dies konnte zum einen gezeigt werden, wenn zusätzlich zur Therapie mit Infliximab ein EUA samt Seton-Einlage durchgeführt wurde, wobei in dieser Studie ein Therapieansprechen von 100 % vorlag, verglichen mit der Infliximab-Therapie allein [Regueiro und Mardini 2003]. Auch waren die Patienten mit Kombinationstherapie signifikant länger ohne Rezidiv (13,5 vs. 3,6 Monate, $p = 0,0001$) [Regueiro und Mardini 2003]. Ebenso konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die Kombination von Infliximab und der Einlage einer Seton-Drainage besser war als die Seton-Einlage allein (62 % vs. 43 %, $p = 0,0001$) [Regueiro und Mardini 2003].

p = 0,007) [Gaertner et al. 2007]. Abschließend soll an dieser Stelle noch herausgestellt werden, dass eine primäre Anti-TNF-Therapie laut deutscher S3-Leitlinie das Vorliegen einer komplexen MC-Fistel und eine hohe Krankheitsaktivität des MC voraussetzt [Preiß et al. 2014]. Neben der Therapie mit Infliximab kann der fistulierende MC auch mit Adalimumab behandelt werden. Auch zeigen Anti-TNF-Biosimilars eine vergleichbare Wirksamkeit, sodass es keine Bedenken gibt, eine Therapie hiermit durchzuführen (siehe oben) [Kurti et al. 2018].

Insgesamt zeigten im Verlauf der letzten zehn Jahre mehrere kleine Kohortenstudien, dass die kombinierte Fadendrainagen-Anlage und Infliximab-Therapie der alleinigen chirurgischen oder medikamentösen Therapie überlegen ist [Gaertner et al. 2007, Hyder et al. 2006, Topstad et al. 2003, van der Hagen et al. 2005]. In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse bestätigte sich zudem, dass die Kombination der Anti-TNF-Therapie mit chirurgischer Intervention der alleinigen Anti-TNF-Therapie überlegen ist [de Groof et al. 2016].

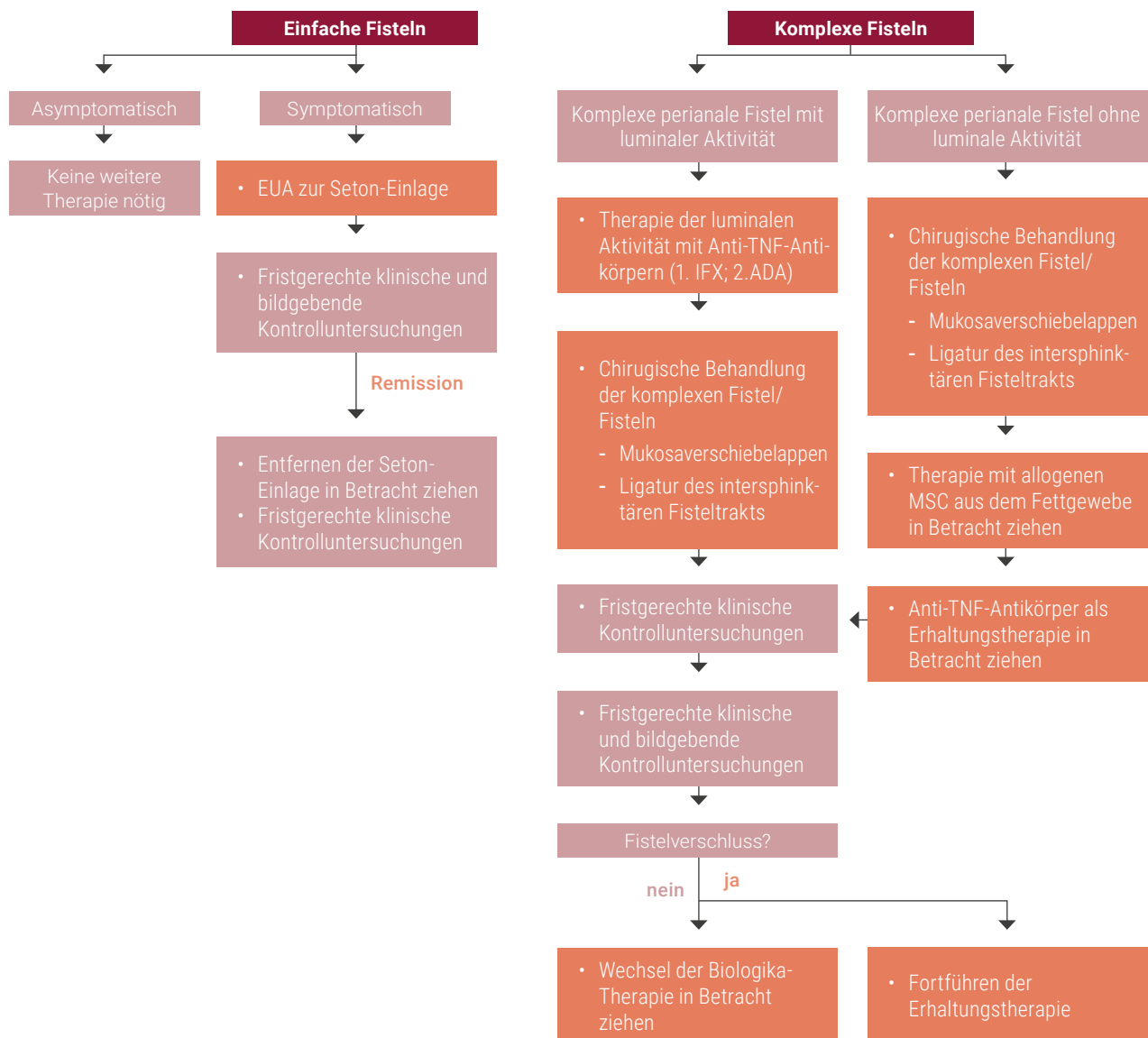


Abb. 5: Therapie-Algorithmus zur Behandlung eines perianalen Fistelleidens; modifiziert nach [ECCO 2020].

ADA: Adalimumab; Anti-TNF-Antikörper: Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor α ; EUA: endosonografischer Ultraschall in Allgemeinanästhesie; IFX: Infliximab

Box 1: Leitlinienempfehlungen zur Therapie des Fistelleidens bei Morbus Crohn

Die aktuelle **deutsche S3-Leitlinie** „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ stammt aus dem Jahre 2014. Hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens empfiehlt die Leitlinie Folgendes [Preiß et al. 2014]:

- Asymptomatische, perianale Fisteln sollen nur im Ausnahmefall chirurgisch therapiert werden.
- Transsphinkteräre Fisteln sollen nicht gespalten werden.
- Eine sezernierende Fistel soll mit einer Seton-Drainage behandelt werden.
- Bei hoher Krankheitsaktivität und komplexer Fistelsituation sollen primär Anti-TNF-Antikörper (1. Infliximab, 2. Adalimumab) eingesetzt werden.
- Bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bzw. stark eingeschränkter Lebensqualität soll ein Deviationsstoma angelegt werden.
- Bei danach persistierendem Therapieversagen kann eine Prokterektomie erfolgen.
- Bei inaktivierter Fistel ohne aktive entzündliche Veränderungen im Rektum kann ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt werden.

Die aktuelle **ECCO-Leitlinie** zur chirurgischen Behandlung von perianalen Fisteln bei MC empfiehlt Folgendes [Bemelman et al. 2017]:

- Bei unkomplizierten, tiefen Analfisteln kann eine Fistelspaltung diskutiert werden. Ein perianaler Abszess sollte ausgeschlossen und, wenn vorhanden, drainiert werden.
- Symptomatische, einfache Fisteln sollen behandelt werden. Die bevorzugte Therapie ist die Seton-Einlage und kombinierte Antibiotikatherapie (Metronidazol und/oder Ciprofloxacin). Wenn die Fistel auf diese Therapie nicht anspricht, sollen Thiopurine oder Anti-TNF-Medikamente als Zweitlinientherapie eingesetzt werden.
- Die Seton-Einlage nach Abszessspaltung bei komplizierten Fisteln wird empfohlen. Der Zeitpunkt der Entfernung ist abhängig von der weiteren Therapie.
- Zum korrekten Fistelmanagement gehört auch die Mitbehandlung eines aktiven MC im Enddarm.
- Eine Bildgebung vor chirurgischen Drainagen ist empfohlen. Der EUA ist für die chirurgische Drainage von Abszessen oder komplexen Fisteln unabdingbar. Bei komplexen Fisteln sollen eine Abszess-Drainage und Seton-Einlage erfolgen.

6. FAZIT

Ein perianaler, fistulierender MC führt oft zu einer negativen Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten. Eine sorgfältige Diagnostik ist entscheidend für die Planung der weiteren Behandlungsstrategie. Diese wie auch die daraus resultierende Therapie sollen interdisziplinär zwischen Gastroenterologen und Chirurgen abgestimmt sein, um eine optimale Patientenversorgung zu gewähr-

leisten. Sowohl die Einführung der Biologika-Therapie vor zwei Jahrzehnten wie auch die aktuellere Einführung der Therapie mit MSC waren revolutionär und haben die Optionen des behandelnden Arztes bei perianalen MC-Fisteln erheblich ergänzt. Die Wahl des chirurgischen Verfahrens soll sich nach der Fistelanatomie und der Expertise des behandelnden Chirurgen richten.

7. LITERATUR

- 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 – 68
- Aza-Blanc P**, Cooper CL, Wagner K, et al. Identification of modulators of TRAIL-induced apoptosis via RNAi-based phenotypic screening. *Mol Cell* 2003;12(3):627 – 37
- Bell SJ**, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(9):1145 – 51
- Bemelman WA**, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;12(1):1 – 16
- BfArM**. Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolone-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. 2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>, abgerufen am: 05.08.2019
- Biemans VBC**, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2019; 10.1093/ecco-jcc/jjz119
- Bissell AD**. Localized chronic ulcerative ileitis. *Ann Surg* 1934;99(6):957 – 66
- Bouguen G**, Sproudhis L, Gizard E, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):975 – 81.e1 – 4
- Buchanan GN**, Owen HA, Torkington J, et al. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004;91(4):476 – 80
- Ciccocioppo R**, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2011;60(6):788 – 98
- Cleynen I**, Gonzalez JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556 – 65
- Colombel JF**, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterol* 2007;132(1):52 – 65
- Colombel JF**, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383 – 95
- Crohn BB**, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932;251(1):73 – 9
- de Groof EJ**, Sahami S, Lucas C, et al. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis* 2016;18(7):667 – 75
- 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
- Dejaco C**, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(11-12):1113 – 20
- Devine SM**, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003;101(8):2999 – 3001
- ECCO**. ECCO e-Guide. 2020. <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/fistulating-perianal-disease-0>, abgerufen am: 01.04.2020
- 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(7):773 – 7
- Ellinghaus D**, Zhang H, Zeissig S, et al. Association between variants of PRDM1 and NDP52 and Crohn's disease, based on exome sequencing and functional studies. *Gastroenterology* 2013;145(2):339 – 47
- Gaertner WB**, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1754 – 60
- Galandiuk S**, Kimberling J, Al-Mishlab TG, et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005;241(5):796-801; discussion -2
- 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
- Gecse KB**, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2014;63(9):1381 – 92
- Gingold DS**, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 2014;260(6):1057 – 61
- Gionchetti P**, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2016;11(2):135 – 49
- Gomollón F**, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2016;11(1):3 – 25
- Grimaud JC**, Munoz-Bongrand N, Sproudhis L, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(7):2275 – 81, 81.e1
- Hart AL**, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(3):245 – 53
- Horsthuis K**, Ziech ML, Bipat S, et al. Evaluation of an MRI-based score of disease activity in perianal fistulizing Crohn's disease. *Clin Imaging* 2011;35(5):360 – 5
- Hugot JP**, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599 – 603
- Hyder SA**, Travis SP, Jewell DP, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49(12):1837 – 41
- 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
- Jiang XX**, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105(10):4120 – 6
- Jostins L**, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491(7422):119 – 24
- Kalluri R**, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009;119(6):1420 – 8
- Kasperek MS**, Glatzle J, Temeltcheva T, et al. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2067 – 74
- Khorrami S**, Ginard D, Marin-Jimenez I, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(7):1662 – 9
- Kurti Z**, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(6):633 – 40
- Lamouille S**, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(3):178 – 96
- Lee MJ**, Heywood N, Adegbola S, et al. Systematic review of surgical interventions for Crohn's anal fistula. *BJS Open* 2017;1(3):55 – 66
- Lee MJ**, Parker CE, Taylor SR, et al. Efficacy of medical therapies for fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(12):1879 – 92
- 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
- Lichtenstein GR**, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128(4):862 – 9
- Lichtenstein GR**, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):481 – 517
- Liu JZ**, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47(9):979 – 86
- Lopez N**, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(6):563 – 77
- 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 – 9

- Mardini** HE, Schwartz DA. Treatment of perianal fistula and abscess: Crohn's and non-Crohn's. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10(3):211 – 20
- McGovern** DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015;149(5):1163-76.e2
- 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
- Nasseri** Y, Cassella L, Berns M, et al. The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis* 2016;18(4):351 – 6
- Neurath** MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14(5):329 – 42
- Ng** SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390(10114):2769 – 78
- O'Riordan** JM, Datta I, Johnston C, et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2012;55(3):351 – 8
- Ogura** Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603 – 6
- Ong** EM, Ghazi LJ, Schwartz DA, et al. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(4):731 – 6
- Panes** J, Garcia-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
- Panes** J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652 – 64
- 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
- Park** SY, Shin JN, Woo HN, et al. DOB1 is cleaved by caspases during TRAIL-induced apoptotic cell death. *BMB Rep* 2009;42(8):511 – 5
- Parks** AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63(1):1 – 12
- Prantera** C, Lochs H, Grimaldi M, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142(3):473 – 81.e4
- Preiß** J, Bokemeyer B, Buhr H, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ (AWMF-Registriernummer: 021-004). *Z Gastroenterol* 2014;52:1431 – 84
- 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(18):981 – 7
- 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(18):1398 – 405
- Regueiro** M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(2):98 – 103
- Riss** S, Schwameis K, Mittlbock M, et al. Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2013;17(1):89 – 94
- Safar** B, Sands D. Perianal Crohn's disease. *Clinics in colon and rectal surgery* 2007;20(4):282 – 93
- Sandborn** WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003a;125(5):1508 – 30
- Sandborn** WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003b;125(2):380 – 8
- Sandborn** WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):228 – 38
- Sands** BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876 – 85
- Savoie-Collet** C, Savoie G, Koning E, et al. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1751 – 8
- Scharl** M, Weber A, Furst A, et al. Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(9):1907 – 16
- Scharl** M, Frei S, Pesch T, et al. Interleukin-13 and transforming growth factor beta synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut* 2013;62(1):63 – 72
- Schneider** M, Laudage G, Guggenmoos-Holzmann I, et al. Metronidazol in der Behandlung des Crohn. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110(45):1724
- Schreiber** S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):239 – 50
- Schumann** M, Kühnel A. Pathophysiological role of TNF in inflammatory bowel disease: TNF and its impact on barrier function. Karger, Basel, 2015
- Schwandner** O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2013;17(2):221 – 5
- Schwartz** DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121(5):1064 – 72
- Schwartz** DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875 – 80
- Senejoux** A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Fistula plug in fistulizing ano-perineal Crohn's disease: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2016;10(2):141 – 8
- Siegmund** B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the fifth scientific workshop of the ECCO (ii): pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):377 – 86
- Sloots** CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, et al. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001;16(5):292 – 7
- Solomon** MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996;11(5):222 – 6
- Sordi** V. Mesenchymal stem cell homing capacity. *Transplantation* 2009;87(9 Suppl):S42 – 5
- Steele** SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011;54(12):1465 – 74
- Stellingwerf** ME, van Praag EM, Tozer PJ, et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open* 2019;3(3):231 – 41
- 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(1):17 – 24
- Topstad** DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46(5):577 – 83
- Torres** J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741 – 55
- 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
- Van Assche** G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):332 – 9
- van der Hagen** SJ, Baeten CG, Soeters PB, et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005;48(4):758 – 67
- van Koperen** PJ, Safiruddin F, Bemelman WA, et al. Outcome of surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96(6):675 – 9
- Vermeire** S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis* 2007;39(10):959 – 62
- Vitton** V, Gasmi M, Barthet M, et al. Long-term healing of Crohn's anal fistulas with fibrin glue injection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1453 – 7
- Wu** X-W, Ji H-Z, Wang F-Y. Meta-analysis of ciprofloxacin in treatment of Crohn's disease. *Biomedical reports* 2015;3(1):70 – 4
- Yamamoto** T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000;24(10):1258-62; discussion 62 – 3

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. med. Benjamin Weixler

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Takeda

AUTOR

PD Dr. med. Michael Schumann

Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Berater/Vorträge: Takeda, AbbVie

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Corinna Speth & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von
MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 10.732,00
€ (KW MEDIPOINT: 3882,00 €; MedLearning: 6.850,00 €) finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität,
inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.